

Université de Montréal

Le risque de mortalité périnatale associé à l'asthme et à l'utilisation de corticostéroïdes
inhalés pendant la grossesse

Par

Marie-Claude Breton

Faculté de pharmacie

Thèse présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Doctorat en philosophie (Ph.D.)
en Science pharmaceutiques
option Médicament et santé des populations

Avril 2010

© Marie-Claude Breton, 2010

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Le risque de mortalité périnatale associé à l'asthme et à l'utilisation de corticostéroïdes
inhalés pendant la grossesse

Présenté par :

Marie-Claude Breton

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Yola Moride, Président-rapporteur

Lucie Blais, Directeur de recherche

Ema Ferreira, Membre du jury

Nandini Dendukuri, Examineur externe

Michèle Brochu, Représentant du doyen

RÉSUMÉ

L'asthme maternel complique environ 3,4% à 12,4% des grossesses dans les pays développés ce qui en fait une des maladies chroniques les plus fréquentes pouvant engendrer de sérieux problèmes médicaux chez la mère et le fœtus. D'autre part, un taux relativement important de femmes enceintes, soit 4 à 7%, utilisent des médicaments anti-asthmiques. La mortinaissance, la mortalité néonatale et/ou la mortalité périnatale sont les issues de grossesses les plus dramatiques pour l'enfant et la famille. Toutefois, l'effet de l'asthme et de l'utilisation des corticostéroïdes inhalés (CSI) pendant la grossesse sur ces complications a été inadéquatement évalué. La majorité des études qui ont évalué ces associations souffraient d'un manque de puissance statistique et/ou d'une absence ou d'un ajustement inadéquat pour les variables potentiellement confondantes.

Les travaux présentés dans cette thèse ont donc pour objectif d'évaluer le risque de mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques comparativement aux femmes non-asthmatiques. Cette thèse vise également à évaluer si les femmes asthmatiques exposées aux CSI courent plus de risque de mortalité périnatale que les femmes asthmatiques non exposées et si le risque de mortalité périnatale varie en fonction de la dose quotidienne de CSI utilisée par la mère pendant la grossesse.

À l'aide du croisement de trois bases de données administratives du Québec, une large cohorte de femmes asthmatiques et non-asthmatiques qui ont eu au moins une grossesse entre 1990 et 2002 a été construite (n=41 142). À partir de cette cohorte, deux cohortes de grossesses ont été constituées. Les deux premières études présentées dans cette thèse sont basées sur toute la cohorte alors que la dernière étude est basée uniquement sur les grossesses de femmes asthmatiques.

Une étude de cohorte a d'abord été réalisée afin d'évaluer l'effet de l'asthme maternel sur le risque de mortalité périnatale permettant l'ajustement pour les variables provenant des bases de données administratives. Afin de mieux estimer le risque de mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques une étude de cohorte comprenant deux phases d'échantillonnage a ensuite été réalisée à l'aide d'informations additionnelles sur le

tabagisme, l'utilisation de drogue illicite et l'histoire de mortinaissances, colligées à partir du dossier médical de la mère. Finalement, le risque de mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques qui ont utilisé des CSI pendant la grossesse et le risque de mortalité périnatale en fonction de la dose moyenne quotidienne de CSI consommée par la mère pendant la grossesse ont été investigués à l'aide d'une étude de cohorte à deux phases d'échantillonnage chez les femmes asthmatiques uniquement.

Nous avons premièrement observé que l'asthme pendant la grossesse pourrait augmenter le risque de mortalité périnatale due à l'augmentation du risque de bébés de petits poids et de bébés prématurés chez les femmes asthmatiques (OR=1,30; IC 95%: 1,05-1,57). Toutefois, après avoir ajusté pour le tabagisme pendant la grossesse, le risque relatif de mortalité périnatale a diminué à 12% et l'association n'est pas demeurée statistiquement significative (OR= 1,12; IC 95%: 0,87-1,45). Finalement, l'utilisation de CSI pendant la grossesse, lorsque la dose n'a pas été considérée, n'a pas été associée à une augmentation significative du risque de mortalité périnatale (OR= 1,07; IC 95% : 0,70-1,61) et un effet protecteur non-significatif de l'utilisation de doses de CSI de 250 ug ou moins par jour a été observé (OR=0,89; IC 95%: 0,55 -1,44). Toutefois, les femmes qui ont pris des doses >250 ug/jour avaient un risque accru de mortalité périnatale de 52%, mais cette association n'était pas statistiquement significative (OR=1,52; IC 95%: 0,62-3,76). Cette augmentation du risque pourrait toutefois résulter d'un ajustement imparfait pour la sévérité et le contrôle de l'asthme (les femmes asthmatiques qui ont utilisé >250 ug/jour sont susceptibles d'avoir un asthme plus sévère ou inadéquatement maîtrisé).

Les conclusions de nos travaux qui sont plutôt rassurantes pourront contribuer à une meilleure prise en charge des femmes enceintes asthmatiques, à aider les médecins dans la prescription de CSI pendant la grossesse et à rassurer les femmes enceintes souffrant d'asthme et les femmes enceintes qui doivent utiliser des CSI. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires afin de pouvoir conclure que l'utilisation de doses plus élevées de CSI (>250 ug/jour) pendant la grossesse sont sécuritaires.

Mots clés: asthme, grossesse, mortalité périnatale, corticostéroïde inhalés, cohorte, deux niveaux d'échantillonnage, bases de données administratives du Québec, dossier médical, épidémiologie.

SUMMARY

Maternal asthma is one of the most common medical conditions in developed countries that can cause serious problems for the mother and the foetus with 3.4% to 12.4% of pregnancies complicated by asthma. On the other hand, a relatively important rate of pregnant women, 4% to 7%, uses anti-asthmatic drugs. Stillbirth, neonatal mortality and/or perinatal mortality are the most dramatic perinatal pregnancy outcomes for children and families. However, the effect of asthma and the use of inhaled corticosteroids (ICS) during pregnancy on these perinatal outcomes have been inadequately evaluated. Most studies that have evaluated these associations suffer from a lack of statistical power and/or a lack or an inadequate adjustment for potential confounding variables.

The objectives of this thesis were to evaluate the risk of perinatal mortality among asthmatic women compared to non-asthmatic women. This thesis also aims at evaluating whether or not asthmatic women exposed to ICS during pregnancy are more at risk of perinatal mortality than asthmatic women who are not exposed to ICS as well as estimating the risk of perinatal mortality as a function of the daily dose of ICS taken by the mother during pregnancy.

From the linkage of three of Quebec's administrative databases, a large cohort was created including asthmatics and non-asthmatic women who had at least one pregnancy between 1990 and 2002 ($n=41\ 142$). From this cohort, two cohorts of pregnancies were constructed. The first two studies presented in this thesis were based on the entire cohort, whereas the third study was based only on the pregnancies of asthmatic women.

A cohort study was first conducted to evaluate the effect of maternal asthma on the risk of perinatal mortality while adjusting for confounding variables derived from the administrative databases. To better quantify the association between maternal asthma and the risk of perinatal mortality, a two-stage sampling cohort design was conducted using additional information on smoking, illicit drug use and history of stillbirths, which

were gathered from the medical charts of a sampling of mothers. Finally, the risk of perinatal mortality among asthmatic women exposed to ICS during pregnancy and the risk of perinatal mortality according to the daily dose of ICS taken during pregnancy were evaluated with a two-stage sampling cohort design among asthmatics women only.

Firstly, we observed that asthma during pregnancy may increase the risk of perinatal mortality due to an increased risk of low birth weight and premature delivery among asthmatic women (OR=1.30; 95%CI: 1.05-1.57). However, after adjusting for cigarette smoking, the relative risk of perinatal mortality decreased to 12% and did not remain statistically significant. Finally, no significant increased risk of perinatal mortality among asthmatic women exposed to ICS during pregnancy (any doses) as compared to asthmatic women who were not exposed to ICS during pregnancy was observed (OR=1.07 (95% CI: 0.70 -1.61)) and a non-significant protective effect was observed among women who used 250 ug or less of ICS per day (OR=0.89; 95% CI: 0.55 -1.44)). However, the use of more than 250 ug/day of ICS was associated with a 52% increased risk of perinatal mortality, but the association was not significant (OR=1.52; 95% CI: 0.62-3.76). This increased risk may be explain by an inadequate adjustment for asthma severity and control (asthmatic women who used more than 250 ug/day of ICS may have more severe and uncontrolled asthma).

The conclusions of our work which is rather reassuring can contribute to a better management of asthma during pregnancy, assist physicians in prescribing ICS during pregnancy and reassure pregnant women with asthma and pregnant women who should use ICS. However, additional studies are needed before we can conclude that higher doses of ICS (> 250 ug/day) are safe during pregnancy.

Keys words: asthma, pregnancy, perinatal mortality, inhaled corticosteroids, cohort, two-stage sampling, administrative databases of Quebec, medical chart, epidemiology.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	iii
SUMMARY	vi
TABLE DES MATIÈRES	viii
LISTE DES TABLEAUX	xiii
LISTE DES FIGURES	xiv
LISTE DES ABBÉVIATIONS ET CONVENTIONS D'ÉCRITURE	xv
REMERCIEMENTS	xvii
 CHAPITRE 1. INTRODUCTION	 1
 CHAPITRE 2. RECENSSION DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE	 4
2.1. L'asthme	4
2.1.1. Définitions.....	4
2.1.2. Prévalence de l'asthme.....	5
2.1.3. Facteurs de risque associés à l'asthme	5
2.1.4. Le diagnostic d'asthme	6
2.2. La pharmacothérapie de l'asthme	7
2.2.1. Les anti-inflammatoires	7
2.2.2. Les bronchodilatateurs	8
2.2.3. Les contrôleurs des IgE (anticorps monodonal)	8
2.2.4. La conduite thérapeutique globale de l'asthme.....	8
2.3. Asthme et grossesse	14
2.3.1. Effets de l'asthme sur la grossesse.....	14
2.3.2. Effets de la grossesse sur l'asthme.....	15
2.3.3. Le diagnostic d'asthme au cours de la grossesse	16
2.4. La pharmacothérapie de l'asthme pendant la grossesse	16
2.4.1. La conduite thérapeutique globale de l'asthme pendant la grossesse	16
2.4.2. L'utilisation de CSI pendant la grossesse	18
2.5. Mortinaissance, mortalité néonatale et mortalité périnatale	21
2.5.1. Définitions.....	21
2.5.2. Prévalence	24
2.6. Risque de mortinaissance, mortalité néonatale et mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques	24
2.7. Risque de mortinaissance, mortalité néonatale, mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques utilisant des CSI	33

2.8. Facteurs de risque associés à la mortinaissance, mortalité néonatale et mortalité périnatale.....	36
2.8.1. Facteurs de risque spécifiques à la mortinaissance	37
2.8.2. Facteurs de risque spécifiques à la mortalité néonatale	38
2.8.3. Facteurs de risque spécifiques à la mortalité périnatale.....	38
2.9. Le tabagisme chez la mère pendant la grossesse et le risque de mortinaissance, mortalité néonatale et mortalité périnatale.....	41
2.3. Méthodes de contrôle des facteurs de confusion non mesurés.....	45
 CHAPITRE 3. OBJECTIFS.....	 48
3.1. Objectifs du premier article: Le risque de mortalité périnatale associé à l'asthme pendant la grossesse	48
3.1.1. Objectif principal	48
3.1.2. Objectif secondaire	48
3.2. Objectifs du deuxième article: Étude de cohorte à deux phases d'échantillonnage sur le risque de mortalité périnatale associé à l'asthme pendant la grossesse	48
3.2.1. Objectif principal	48
3.2.2. Objectif secondaire	48
3.3. Objectif du troisième article: Le risque de mortalité périnatale associé à l'utilisation de CSI pour le traitement de l'asthme pendant la grossesse	49
3.3.1. Objectif principal	49
3.3.2. Objectif secondaire	49
 CHAPITRE 4. METHODOLOGIE.....	 50
4.1. Source de données	50
4.1.1. Bases de données administratives de la RAMQ	50
4.1.2. Bases de données administratives de MED-ECHO	51
4.1.3. Institut de la statistique du Québec	52
4.1.4. Dossier médical de la mère	52
4.2. La construction de la cohorte source.....	53
4.2.1. Croissement entre les trois bases de données administratives	53
4.2.2. Constitution de la cohorte	53
4.2.3. Cohorte source	54
4.3. Définition des expositions	57
4.3.1. L'asthme maternel.....	57
4.3.2. L'utilisation de CSI pendant la grossesse	58
4.4. Définition de l'issue.....	58
4.4.1. Mortalité périnatale	58

4.5. Variables potentiellement confondantes	59
4.5.1. Variables potentiellement confondantes provenant des banques de données administratives	59
4.5.2. Variables potentiellement confondantes provenant du dossier médical de la mère	61
4.6. Méthodologie pour l'étude 1: Risque de mortalité périnatale associé à l'asthme pendant la grossesse	62
4.7. Méthodologie pour l'étude 2: Étude de cohorte comprenant deux phases d'échantillonnage sur le risque de mortalité périnatale associé à l'asthme pendant la grossesse	64
4.8. Méthodologie pour l'étude 3. Risque de mortalité périnatale associé à l'utilisation de corticostéroïdes inhalés pour le traitement de l'asthme pendant la grossesse	69
4.9. Considérations éthiques.....	70
 CHAPITRE 5. RÉSULTATS.....	 71
5.1. Article 1: Risk of Perinatal Mortality Associated With Asthma During Pregnancy	72
5.1.1. Abstract	73
5.1.2. Introduction.....	74
5.1.3. Methods.....	74
5.1.4. Results	78
5.1.5. Discussion	79
5.1.6. References.....	84
Table 1: Characteristics of asthmatic and non-asthmatic pregnant women.....	87
Table 2: Crude and adjusted odds ratio of perinatal mortality comparing asthmatic and non-asthmatic women for the complete and the final model (n=41 142)	89
Table 3: Crude rate of perinatal mortality, crude and adjusted odds ratio of perinatal mortality comparing asthmatic and non-asthmatic women in strata defined by birth weight and gestational age at birth.....	90
5.2. Article 2: A Two-Stage Sampling Study on the Risk of Perinatal Mortality associated with Asthma During Pregnancy	91
5.2.1. Abstract	92
5.2.2. Introduction.....	93
5.2.3. Methods.....	94
5.2.4. Results	98
5.2.5. Discussion	99
5.2.6. References.....	103
Table 1: Characteristics of all Asthmatic and Non-Asthmatic Pregnant Women Included in the Cohort (first stage of sampling, n=41 142)	106
Table 2: Characteristics of Asthmatic and Non-Asthmatic Pregnant Women Selected at the Second Stage of Sampling (n=1 247)	107

Table 3. Adjusted Odds Ratio of Perinatal Mortality Comparing Asthmatic and Non-Asthmatic Women	108
Figure 1. The Two-Stage Sampling Design.....	109
Figure 2. Selection process for the second stage of sampling.....	110
5.3. Article 3: Risk of Perinatal Mortality Associated with Inhaled Corticosteroids use for the Treatment of Asthma during Pregnancy.....	111
5.3.1. Abstract	112
5.3.2. Introduction.....	113
5.3.3. Methods.....	114
5.3.4. Results.....	119
5.3.5. Discussion	120
5.3.6. References	124
Table I. Rates of perinatal mortality, stillbirth and neonatal mortality for asthmatic women who did not use ICS, used >0 to 250 ug/day and > 250 ug/day of ICS during pregnancy.....	127
Table II: Characteristics of pregnancies of women with asthma included in the cohort at the first stage of sampling (n=13 004)	128
Table III: Characteristics of the asthmatic women selected at the second stage of sampling (n=487)	130
Table IV. Crude and adjusted odds ratios (ORs) of perinatal mortality for asthmatic women who used ICS during pregnancy compared to asthmatic women who did not use ICS during pregnancies	131
Table V. Crude and adjusted odds ratios (ORs) of perinatal mortality for asthmatic women who used >0 to 250 ug/day and > 250 ug/day of ICS during pregnancy compared to asthmatic women who did not use ICS during pregnancies.....	133
 CHAPITRE 6. DISCUSSION	134
6.1. Forces et faiblesses	138
 CHAPITRE 7. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	145
 BIBLIOGRAPHIE.....	148
 ANNEXES.....	i
ANNEXE 1 : Équivalences posologiques proposées de corticostéroïdes inhalés... ii	
ANNEXE 2 : Sélection des femmes enceintes.....	iv
ANNEXE 3 : Formulaire de collecte de données.....	vi
ANNEXE 4 : Interfaces utilisées pour l'entrée des données obtenues dans le dossier médical de la mère.....	xii

Autorisations des coauteurs	xvii
--	-------------

Autorisations des éditeurs	xxii
---	-------------

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Critères de maîtrise de l’asthme selon les guides de pratique canadiens, 2004	11
Tableau 2: Critères de maîtrise de l’asthme selon les guides de pratique internationaux GINA, 2009.....	11
Tableau 3: Résumé des études portant sur le risque de mortinaissance, mortalité néonatale et mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques comparativement aux femmes non-asthmatiques.....	30
Tableau 4: Résumé des études portant sur le risque de mortinaissance, mortalité néonatale et mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques qui ont utilisé des CSI pendant la grossesse	35
Tableau 5: Facteurs de risque associés à l’ensemble des mortinaissances (incluant les expliquées et inexpliquées), aux mortinaissances inexpliquées et aux mortalités néonatales.....	39
Tableau 6: Résumé des études sur la consommation de cigarettes pendant la grossesse et le risque de mortinaissance, mortalité néonatale et mortalité périnatale.....	43

LISTE DES FIGURES

Figure I : Algorithme de traitement de l’asthme en fonction de la maîtrise de l’asthme chez les enfants de plus de 5 ans, les adolescents et les adultes selon les guides de pratique GINA, 2009.....	10
Figure II : Structure de la réalisation des cohortes utilisées dans le cadre de cette thèse	55
Figure III : Étude comprenant deux phases d'échantillonnage sur le risque de mortalité périnatale associé à l’asthme pendant la grossesse	68

LISTE DES ABBÉVIATIONS ET CONVENTIONS D'ÉCRITURE

BACA	β_2 -agonistes à courte durée d'action
BALA	β_2 -agonistes à longue durée d'action
BDP	Beclomethasone dipropionate
BUD	Budésonide
CAI	Commission d'accès à l'information
CIM-9	Classification internationale des maladies, 9 ^{ième} révision
CSI	Corticostéroïdes inhalés
CSO	Corticostéroïdes oraux
DEP	Débit respiratoire de pointe
DPB	Dipropionate de béclo méthasone
ED	Emergency department
FDA	US Food and Drug Administration
G	Gramme
GEE	Generalised Estimation Equation
GINA	Global Initiative for Asthma
IC95% ou 95%CI	Intervalle de confiance à 95%
ICD-9	International Classification of Diseases, ninth revision
ICS	Inhaled corticosteroids
IMC	Indice de masse corporelle
Kg	Kilogramme
LTRA	Antagonistes des récepteurs aux antileucotriènes
Med-Écho	Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la Clientèle Hospitalière
NA	Non disponible
NAEPP	National Asthma Education and Prevention Program
NAM	Numéro d'assurance-maladie
NHLBI	National Heart Lung and Blood Institute
NICHD	National Institute of Child Health and Human development
National	

NHLBI	Heart, Lung and Blood Institute
NR	Non retenu
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odd ratio
p	valeur de p
PIH	Pregnancy induced hypertension
PF	Propionate de fluticasone
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RCT	Randomized controlled trial
RR	Risque relatif
SAS	Statistical Analysis Software
SGA	Small for gestational age
TAA	Triamcinolone acetonide
µg	Microgramme
USA	United States of America
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde

REMERCIEMENTS

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à ma directrice de thèse, Lucie Blais, pour ses conseils, sa disponibilité et sa confiance qui m'ont permis d'accomplir ce travail dans les meilleures conditions. Son expérience, sa rigueur et ses grandes compétences scientifiques m'ont été d'un profit inestimable dans la réalisation de ces études.

Mes remerciements vont également à tous les co-chercheurs, Marie-France Beauchesne, Catherine Lemièrre, Évelyne Rey pour avoir partagé leurs expertises et pour m'avoir donné de nombreux conseils et suggestions.

Je remercie tous les membres de mon jury pour avoir accepté d'évaluer ma thèse et pour le temps consacré à ce travail.

Un merci particulier à Amélie Forget pour la qualité de sa collaboration, ses conseils, sa patience et pour la façon efficace et amicale avec laquelle elle a participé à ce projet. Au cours des nombreuses heures à travailler en sa compagnie, j'ai appris énormément.

La collecte de données dans les dossiers médicaux et l'entrée de ces données est le fruit d'un travail intense et de longue durée. Mes plus vifs remerciements à Raphaëlle De Chantal et Sylvie Daigle ainsi qu'aux nombreux archivistes médicaux qui ont fait un excellent travail.

Pour leurs encouragements et leur soutien au cours de ces longues années d'étude, je remercie chaudement mon conjoint, ma famille et mes amis que j'ai eu la chance d'avoir à mes côtés, ce qui m'a permis de réaliser cette thèse dans de bonnes conditions.

Je voudrais également remercier les organismes qui m'ont offert un soutien financier au cours de mon doctorat. La faculté de pharmacie de l'université de Montréal qui m'a octroyé une bourse de recrutement au doctorat, le Fond de Recherche en Santé du

Québec (FRSQ) et le conseil du médicament qui ont financé la majorité de mes études en m'offrant une bourse de formation au doctorat, le Réseau Québécois de Recherche sur l'Usage des Médicaments qui m'a octroyé trois bourses d'appui à la diffusion de la recherche et l'hôpital du Sacré-Cœur de Montréal qui m'a attribué une bourse de recherche.

Enfin, ces remerciements ne seraient pas complets sans mentionner le plaisir que j'ai eu à travailler au sein de l'équipe de recherche de Lucie Blais, j'en remercie tous les membres. Une pensée également à toutes les personnes que j'ai eu le plaisir de côtoyer durant ces quelques années.

CHAPITRE 1. INTRODUCTION

L'asthme maternel est considéré comme une des maladies chroniques les plus fréquentes pouvant être à l'origine de sérieux problèmes médicaux pendant la grossesse dans les pays développés (1;2) avec environ 3,4% à 12,4% des grossesses qui sont compliquées par cette maladie (2-4). L'asthme pendant la grossesse a été associé à plusieurs complications, notamment à la mortalité néonatale (5) et à la mortalité périnatale (6;7).

Un taux de mortalité néonatale deux fois plus élevé et une augmentation de 80% du risque de mortalité périnatale ont été observés chez les femmes asthmatiques comparativement aux femmes non-asthmatiques dans deux études (5;6). Toutefois, ces résultats pourraient être expliqués par le fait que ces deux études ont été réalisées au début des années 1970, avant que les corticostéroïdes inhalés (CSI) soient disponibles et au moment où les bronchodilatateurs étaient la thérapie anti-asthmatique principale. De plus, à cette époque, les soins intensifs néonataux étaient moins sophistiqués et la surveillance fœtale moins intensive qu'aujourd'hui. Finalement, les conclusions de ces études étaient basées sur des estimés bruts pouvant engendrer de la confusion résiduelle. Par ailleurs, l'utilisation de trois médicaments anti-asthmatiques ou plus, pendant la grossesse, a été associée à une augmentation de 52% du risque de mortalité périnatale (7). Une partie de cette augmentation du risque pourrait être causée par l'augmentation du nombre de médicaments utilisés contre l'asthme et/ou par la sévérité de l'asthme. Il est toutefois important de noter que la majorité des études portant sur l'association entre l'asthme maternel et le risque de mortinaissance, mortalité néonatale et/ou mortalité périnatale ont rapporté des résultats négatifs (8-21).

Environ 4% à 7% des femmes enceintes utilisent des médicaments anti-asthmatiques (3;22;23). Toutes les versions du *National Asthma Education and Prevention Program Guidelines* (NAEPP) pour le traitement de l'asthme pendant la grossesse (24-26) recommandent l'utilisation de CSI pour tous les niveaux de sévérité de l'asthme chez la femme enceinte ayant un asthme persistant. Cependant, la preuve formelle de l'innocuité des CSI pendant la grossesse n'a pas été faite puisque la conduite d'essais

cliniques randomisés incluant des femmes enceintes est limitée par des considérations éthiques. En conséquence, malgré les recommandations effectuées par le NAEPP, certains médecins sont encore réticents à prescrire un CSI et certaines femmes sont également hésitantes à les utiliser dû à la crainte d'effets indésirables, notamment au risque de mortinaissance, mortalité néonatale et/ou mortalité périnatale. Bien que le taux de mortalité périnatale, au Québec, en 2006, était peu élevé (0,75%) (27), cette issue de grossesse a un impact dramatique pour la famille et a été inadéquatement évaluée dans la littérature scientifique (20;28-30). En effet, l'association entre l'utilisation de CSI pendant la grossesse et le risque de mortinaissance, de mortalité néonatale et/ou de mortalité périnatale n'a été évaluée que dans quatre études (20;28-30). Trois de ces études ont rapporté des résultats négatifs mais ces études souffraient d'un manque de puissance statistique (20;28;29).

Quoique la prescription de médicaments pendant la grossesse pose un problème complexe, il semble que les risques associés à un asthme sévère ou inadéquatement maîtrisé et les conséquences indésirables qui peuvent en découler seraient plus sérieux pour la mère et son fœtus que les risques liés à la prise de médicaments anti-asthmatiques (1;31-33). Les recommandations effectuées par le NAEPP peuvent servir de guide pour prescrire des CSI pendant la grossesse. Toutefois, puisqu'il y a une insuffisance de données probantes, de nouvelles études sur l'innocuité et l'efficacité de ces médicaments sont nécessaires.

La majorité des études portant sur l'effet de l'asthme maternel ou des CSI sur le risque de mortalité périnatale doivent être interprétées avec précaution à cause des limitations méthodologiques telles une faible taille d'échantillon ne permettant pas d'atteindre la puissance statistique pouvant détecter un effet cliniquement significatif de l'asthme ou des CSI et/ou à l'absence ou à un ajustement inadéquat pour les variables potentiellement confondantes.

Puisqu'il existe actuellement d'importantes lacunes dans les connaissances scientifiques dans ce domaine de recherche, il importe de mieux documenter l'effet de l'asthme et de

l'utilisation de CSI pendant la grossesse à l'aide d'un vaste échantillon de femmes enceintes. La province de Québec offre la possibilité d'utiliser à des fins de recherche plusieurs bases de données administratives (34-36). Ces bases de données permettent la reconstruction de grandes cohortes de femmes enceintes asthmatiques et non-asthmatiques, et fournissent des informations sur de nombreuses variables potentiellement confondantes.

Les travaux exposés dans cette thèse ont donc pour objectif de mieux évaluer le risque de mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques et chez les femmes asthmatiques qui ont utilisé des CSI pendant la grossesse. Plus précisément, cette thèse vise à évaluer le risque de mortalité périnatale en fonction de la dose moyenne quotidienne de CSI consommée par la mère pendant la grossesse, objectif qui n'a jamais été évalué dans la littérature médicale.

Les principaux résultats obtenus sont présentés sous forme d'articles publiés dans des revues scientifiques ou sous forme d'articles qui ont été soumis pour publication. De plus, cette thèse inclut un chapitre de méthodologie qui présente les détails méthodologiques qui n'ont pas été décrits dans les articles par faute d'espace et qui compare brièvement la méthodologie des différentes études.

CHAPITRE 2. RECENSSION DE LA LITTÉRATURE MÉDICALE

2.1. L'asthme

2.1.1. Définitions

Il n'existe aucune définition universelle de l'asthme (37). En conséquence, les définitions de l'asthme proposées par les guides de pratique canadiens et internationaux diffèrent légèrement (38-40). Selon le guide canadien portant sur la prise en charge de l'asthme chez l'adulte publié en 1999 (38) et mis à jour en 2003 (39), un des principaux mécanismes responsables de l'apparition et de la persistance de l'asthme est l'inflammation et ses effets sur la structure des voies aériennes. L'asthme provoque une obstruction bronchique variable et une hyperactivité des voies aériennes à des stimuli endogènes ou exogènes. Voici la définition exacte proposée par les guides de pratique canadiens:

L'asthme est une affection caractérisée par des symptômes paroxystiques ou persistants comme la dyspnée, l'oppression thoracique, la respiration sifflante, la production de mucus et la toux, associés à une obstruction bronchique variable et à une hypersensibilité des voies aériennes à divers stimuli endogènes ou exogènes (38;39).

Le récent guide de pratique du Global Initiative for Asthma (GINA) (2009) (41) spécifie que l'asthme est un trouble inflammatoire chronique des voies respiratoires, dans lequel de nombreuses cellules jouent un rôle, que les symptômes qui y sont associés surviennent surtout la nuit ou tôt le matin et que l'obstruction pulmonaire peut être réversible spontanément ou avec un traitement. Voici la définition exacte proposée par le guide de pratique GINA :

Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways in which many cells and cellular elements play a role. The chronic inflammation is associated with airway hyperresponsiveness, chest tightness and coughing, particularly at night or in the early morning. These episodes are usually associated with widespread, but variable, airflow obstruction within the lung that is often reversible either spontaneously or with treatment (41).

2.1.2. Prévalence de l'asthme

Au cours des deux dernières décennies, une augmentation de la prévalence de l'asthme a été observée partout dans le monde (42). Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), environ 300 millions d'individus seraient affectés par cette maladie (43) et 255 000 personnes en seraient décédées en 2005 (44). L'asthme est donc considéré comme un sérieux problème de santé publique dans tous les pays, peu importe le niveau de développement (43).

Au Canada, le nombre de personnes souffrant d'asthme a triplé au cours des deux dernières décennies (45). La prévalence de l'asthme au Canada est l'une des plus élevées dans le monde avec près de 2,2 millions de Canadiens âgés de 12 ans et plus touchés par la maladie (8,3 % de la population) (46). La prévalence de l'asthme au Québec est légèrement plus élevée que celle observée au Canada, avec 8,6% de la population québécoise affectée par cette maladie chronique. De plus, au Canada et au Québec, la prévalence de l'asthme est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Au Québec, 10,4% des femmes sont asthmatiques comparativement à 6,7% des hommes. Le taux de mortalité associé à l'asthme, en 2005, était de 0,8 pour 100 000 personnes par année, correspondant au décès de près de 265 Canadiens.

2.1.3. Facteurs de risque associés à l'asthme

Plusieurs facteurs de risque ont été associés à l'asthme. On retrouve premièrement une prédisposition génétique (l'asthme a une composante héréditaire), l'obésité et le sexe masculin chez les enfants (47-51). Plusieurs facteurs environnementaux ont également été liés à l'asthme, notamment les allergènes à l'intérieur des habitations (acariens

retrouvés dans la literie, tapis, meubles rembourrés, polluants, squames d'animaux domestiques), les allergènes extérieurs (pollens et moisissures) (52-54), les infections (55;56), la fumée de cigarettes (57;58), l'exposition professionnelle à diverses substances et produits chimiques irritants (59-61), la pollution atmosphérique (62-65), la diète (66;67) et l'exercice physique (38).

2.1.4. Le diagnostic d'asthme

L'asthme est caractérisé par une toux, des sifflements dans la poitrine, une respiration sifflante, une dyspnée, la production de mucus et une oppression thoracique (38;68). Les symptômes associés à l'asthme sont bien connus mais communs à plusieurs autres pathologies respiratoires (rhinite allergique, maladies pulmonaires obstructives chroniques, dysfonctions des cordes vocales) rendant difficile la confirmation du diagnostic (38;68). Pour confirmer le diagnostic d'asthme, le médecin doit se baser sur la description des symptômes, l'ensemble des antécédents médicaux, un examen physique et le résultat de certaines épreuves fonctionnelles respiratoires, telles que la spirométrie, l'hyperréactivité des voies aériennes et l'évaluation du débit expiratoire de pointe (38;68). Les autres causes ou maladies pouvant être à l'origine des symptômes et ainsi fausser le diagnostic de l'asthme doivent être exclues (68). La radiographie pulmonaire, les analyses sanguines et les tests d'allergie cutanée permettent d'identifier respectivement une pathologie pulmonaire, une infection ou une allergie pouvant intervenir dans le diagnostic de l'asthme.

2.1.4.1. Spirométrie

Le test spirométrique fait appel à un dispositif appelé spiromètre pour mesurer le volume pulmonaire et les débits respiratoires. Une amélioration supérieure ou égale à 12% du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) par rapport aux valeurs de base 15 minutes suivant l'inhalation d'un β_2 -agoniste à courte durée d'action (BACA) et une amélioration de 20% suivant l'utilisation de CSI ou de prednisone pendant une durée de 10 à 14 jours confirment le diagnostic d'asthme (68).

2.1.4.2. Hyperréactivité des voies aériennes

La réactivité des voies aériennes se mesure à l'aide d'un test de provocation à la méthacholine dans des laboratoires spécialisés en fonction pulmonaire, ce qui en limite son utilisation. Une concentration de méthacholine de moins de 8 mg/ml qui a pour effet de diminuer de 20% ou plus le VEMS par rapport au niveau de base est un indice d'un asthme potentiel (38) .

2.1.4.3. Débit expiratoire de pointe

L'évaluation du débit expiratoire de pointe est un autre test permettant de mesurer la fonction respiratoire. Le débit auquel l'air est expulsé des poumons est mesuré à l'aide d'un débitmètre de pointe. Toutefois, ce test est utilisé seulement lorsqu'on ne peut recourir à la spirométrie ou au test de provocation à la méthacholine puisque ce test n'est pas aussi sensible et fiable que les deux tests précédents (38). Un diagnostic d'asthme est suggéré si une amélioration après l'utilisation d'un bronchodilatateur ou une variation diurne dans le débit expiratoire de pointe de 20 % ou plus est observée.

2.2. La pharmacothérapie de l'asthme

Le traitement de l'asthme est basé sur l'association de trois types de thérapies pour soulager et contrôler les symptômes: les anti-inflammatoires, les bronchodilatateurs et les contrôleurs des IgE (anticorps monodonaux) (24;38;69-71). Ces médicaments ont été classifiés comme étant soit des médicaments de fond ou des médicaments de soulagement rapide.

2.2.1. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires, qui sont un traitement de fond, préviennent et réduisent l'inflammation. Il en existe différents types: les anti-inflammatoires stéroïdiens (CSI ou corticostéroïdes oraux (CSO)), les anti-inflammatoires non-stéroïdiens notamment les antagonistes des récepteurs de leucotriènes (LTRA) (par exemple le montelukast, le

zafirlukastains) ainsi que les anti-inflammatoires anti-allergiques (cromoglycate¹ et nédocromil). Les anti-inflammatoires sont des médicaments de fond, ils ne soulagent pas les symptômes immédiatement mais utilisés régulièrement, ils agissent à long terme pour amener une meilleure maîtrise de l'asthme (41). Cependant, même si les anti-inflammatoires stéroïdiens oraux sont prescrits sur une courte période pour le soulagement rapide d'une inflammation sévère, ils ne sont pas considérés comme étant des médicaments de soulagement rapide (41).

2.2.2. Les bronchodilatateurs

Les bronchodilatateurs soulagent les symptômes de l'asthme immédiatement et facilitent la respiration en relaxant les muscles des voies respiratoires (41). Quatre classes de médicaments sont incluses dans cette catégorie soit les BACA, les β_2 -agonistes à longue durée d'action (BALA), les anticholinergiques et la théophylline. Certains bronchodilatateurs, notamment les BALA et la théophylline à libération prolongée, sont utilisés en combinaison avec un CSI comme médicaments de fond, tandis que les BACA et les anticholinergiques inhalés, la théophylline à courte durée d'action et les BACA administrés oralement sont utilisés comme médicaments de soulagement rapide (41).

2.2.3. Les contrôleurs des IgE (anticorps monodonal)

L'omalizumab est un anticorps recombinant des anti-IgE. L'omalizumab (Xolair) est utilisé chez les patients souffrant d'exacerbation et d'asthme sévère persistant avec une hypersensibilité causée par des IgE insuffisamment contrôlée par des CSI (37). Tout comme les CSO, l'omalizumab est considéré comme étant un médicament de fond (37).

2.2.4. La conduite thérapeutique globale de l'asthme

La conduite thérapeutique proposée par le guide de pratique international GINA mis à jour en 2009 (41) est similaire à celle proposée par les guides de pratique canadiens (38;39). Cependant, les guides de pratique internationaux GINA suggèrent l'utilisation d'omalizumab lorsque le traitement anti-asthmatique, incluant des CSI à doses élevées,

¹ Dans le guide de pratique international GINA de 2004, le cromoglycate sodique était proposé en monothérapie comme traitement d'entretien de second choix dans l'asthme léger persistant. Cependant, les recommandations révisées de 2006 ne recommandent plus ce traitement chez l'adulte.

avec une ou plusieurs thérapies additionnelles plus ou moins une thérapie adjuvante de corticostéroïde systémique ne s'est pas avérée suffisante pour maîtriser l'asthme sévère (41). Puisque l'omalizumab n'était pas commercialisé au Canada lorsque les recommandations des guides de pratique canadiens ont été effectuées, ce traitement a été exclu de la conduite thérapeutique de l'asthme.

Avant d'initier ou de modifier le traitement de l'asthme, il est suggéré de se baser sur la maîtrise de l'asthme en fonction d'un certain nombre de critères plutôt que sur la sévérité de la maladie (39;40). Des critères similaires de maîtrise de l'asthme ont été proposés par les guides de pratique canadiens en 2004 (39) et par les guides de pratique internationaux GINA en 2009 (41) (tableau 1 et 2). Pour chaque patient, une étape de traitement est déterminée en fonction de son niveau de maîtrise (figure1). Il est cependant important de réévaluer régulièrement le traitement puisqu'il est possible que le niveau de maîtrise de l'asthme change. Lorsque la maîtrise de l'asthme n'est pas optimale, il convient de passer à l'étape de traitement suivante. Dans le cas où l'asthme est bien maîtrisé, on peut essayer de trouver la dose minimale efficace de CSI pour maîtriser l'asthme. Une période de 3 à 4 mois est recommandée avant de modifier un traitement puisqu'un effet optimal est généralement obtenu dans ces délais (37).

Figure I : Algorithme de traitement de l'asthme en fonction de la maîtrise de l'asthme chez les enfants de plus de 5 ans, les adolescents et les adultes selon les guides de pratique GINA, 2009

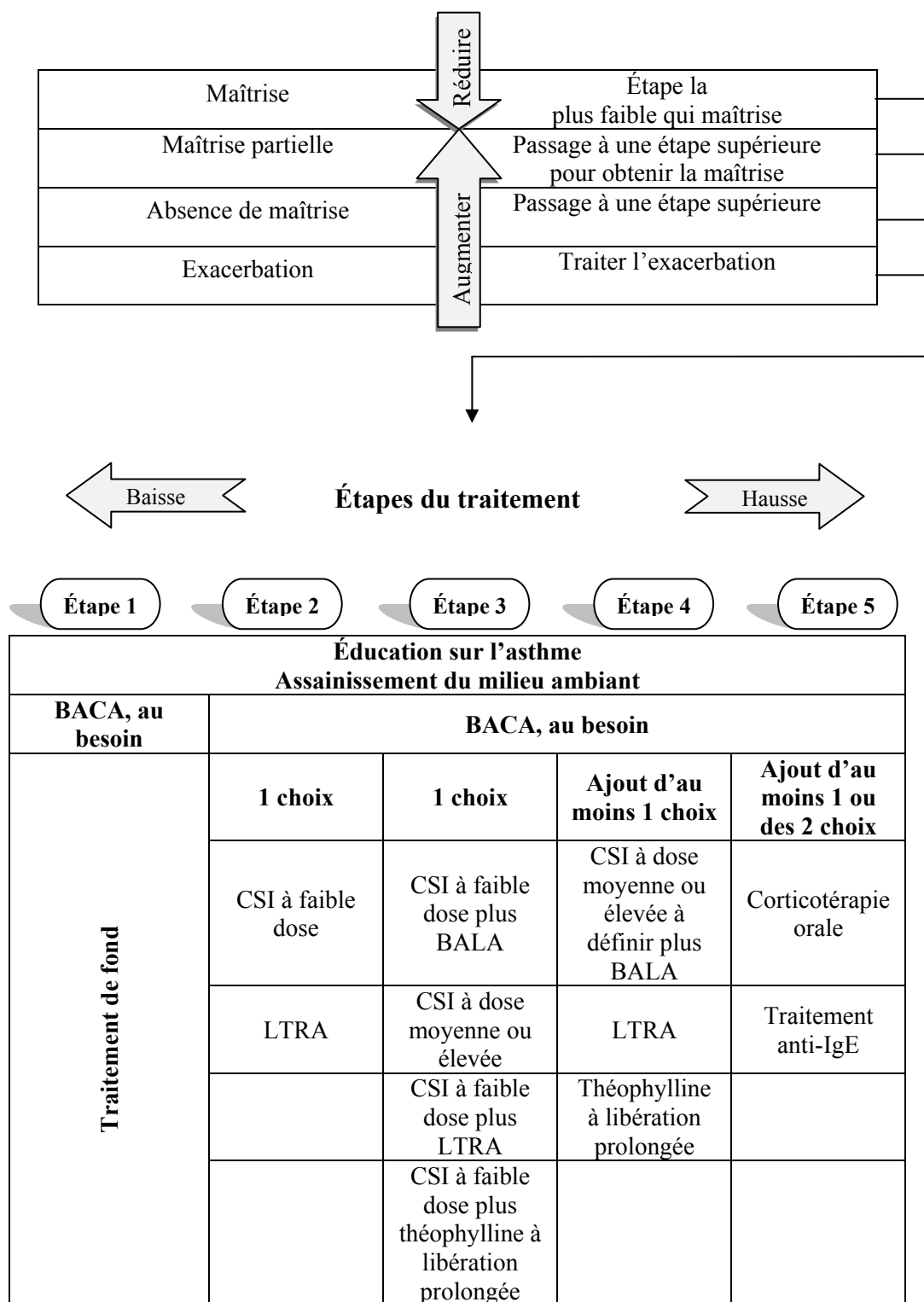


Tableau 1: Critères de maîtrise de l'asthme selon les guides de pratique canadiens, 2004

Critères de maîtrise de l'asthme
Présence de symptômes diurnes moins de 4 jours par semaine
Présence de symptômes nocturnes moins d'une nuit par semaine
Activité physique normale
Exacerbations asthmatiques légères et peu fréquentes
Aucun absentéisme dû à l'asthme
Prise de moins de quatre doses par semaine de BACA outre la prise d'une dose par jour avant l'effort physique
Volume expiratoire maximum dans une seconde (VEMS) ou débit respiratoire de pointe (DEP) égaux ou supérieurs à 90% de leur valeur maximale du patient
Variabilité diurne du DEP n'excédant pas 10 à 15%

Tableau 2: Critères de maîtrise de l'asthme selon les guides de pratique internationaux GINA, 2009

Critères	Maîtrisé	Partiellement maîtrisé*	Non maîtrisé
Symptômes diurnes	Maximun : 2 /semaine	Plus de 2 fois par semaine	
Limitation des activités	Absente	Présentes	Au moins 3 critères de l'asthme
Symptômes nocturnes ou réveils	Absente	Présent	partiellement maîtrisé
Besoin d'un bronchodilatateur	Maximun: 2 /semaine	Plus de 2 fois par semaine	survenant chaque semaine
Fonction respiratoire (DEP ou VEMS)	Normale	< 80% de la valeur prédite ou maximum personnel	
Exacerbation	Aucune	Au moins 1/année	Au moins 1/semaine

* Partiellement maîtrisé : 1 ou 2 caractéristiques présentes chaque semaine

Afin de maîtriser l'asthme de façon optimale, il est essentiel premièrement de bien identifier les facteurs environnementaux aggravants et d'assainir suffisamment l'environnement domestique et professionnel (41).

Le traitement pharmacologique de l'asthme s'effectue en paliers. Les symptômes d'un asthme très léger se traitent avec un BACA. Selon les récents guides de pratique canadiens (39), américains du NAEPP (72) et internationaux GINA (40) pour la prise en charge de l'asthme persistant, l'utilisation de CSI constitue l'intervention optimale dans le traitement anti-inflammatoire de l'asthme léger, modéré ou sévère. Lorsque le traitement de l'asthme avec des CSI est introduit précocement dans l'évolution de la maladie, il peut prévenir la sévérité de l'asthme et ainsi réduire l'hyperréactivité des voies aériennes (73-75). Les effets cliniques des CSI incluent la réduction de la sévérité des symptômes d'asthme (76); l'amélioration du contrôle de l'asthme (75) et de la qualité de vie (75;77); l'amélioration de la fonction pulmonaire (78); la réduction de l'hyperréactivité des voies aériennes (76;79-82); la prévention des exacerbations (83-85); la diminution des hospitalisations (86) et de la mortalité reliées à l'asthme (87).

En général, les CSI sont bien tolérés chez les patients et sécuritaires aux dosages recommandés. L'augmentation des doses procure de légers bénéfices en terme de contrôle de l'asthme mais augmente également le risque d'effets secondaires (candidose buccale, dysphonie, toux causée par l'irritation des voies aériennes) (37;39;70). Les doses équivalentes journalières sont présentées à l'annexe 1. Pour les patients ayant une intolérance aux CSI, les LTRA sont une alternative (39;70;88). Cependant, les LTRA sont moins efficaces que les faibles doses de CSI dans l'amélioration de la fonction pulmonaire (24;37;69).

Chez les patients présentant un asthme insuffisamment contrôlé par l'utilisation de faibles doses de CSI seul, il est nécessaire de considérer un traitement adjuvant. L'ajout d'un BALA à une faible dose de CSI est reconnu comme étant la thérapie la plus efficace pour contrôler l'asthme modéré à sévère (24;69). Cependant, les BALA ne doivent pas être utilisés en monothérapie et ne doivent pas être initiés avant qu'un

traitement de CSI ait été essayé (37;39). Une deuxième option pour un traitement adjuvant aux CSI, après les BALA, est soit 1) l'ajout d'un LTRA à une dose faible CSI (37;39), ou 2) l'augmentation de la dose de CSI à moyenne ou élevée, ou 3) l'ajout de théophylline à libération prolongée à une faible dose de CSI (37;39). Lorsque l'asthme est maîtrisé adéquatement à des doses modérées ou élevées de CSI, il est recommandé d'identifier la dose minimale requise afin de conserver la maîtrise (37-39).

Si la maîtrise de l'asthme est inadéquate suite à ces différentes options thérapeutiques, le traitement doit être modifié en augmentant la dose de CSI à une dose modérée ou élevée, tout en maintenant les BALA en traitement adjuvant (38;39). Éventuellement, il pourrait être nécessaire d'ajouter un LTRA et/ou l'utilisation d'une théophylline à libération prolongée si l'asthme n'est pas maîtrisé de façon satisfaisante.

Finalement, l'exacerbation est caractérisée par un épisode d'augmentation progressive des symptômes d'asthme (dyspnée, toux et/ou oppression respiratoire), à la dégradation fonctionnelle du débit expiratoire de pointe ou de VEMS (41). La sévérité de l'exacerbation détermine le traitement à administrer. Une exacerbation est dite légère si le VEMS est $>80\%$ et qu'une augmentation de l'utilisation de BACA est nécessaire. Une exacerbation est considérée comme étant modérée si le VEMS se situe entre 60% et 80% , le patient a une respiration sifflante et présente un essoufflement. Une exacerbation est dite sévère si le VEMS est $<60\%$, le patient a une respiration sifflante marquée et a de la difficulté à respirer (41).

Le traitement initial pour traiter une exacerbation est l'administration répétitive de BACA (2 à 4 inhalations aux 20 minutes pendant 1 heure) (41). Si la réponse au traitement initial est bonne (exacerbation légère), l'utilisation de BACA doit être continuée avec 2 à 4 inhalations, aux 3 à 4 heures, pendant 24 à 48 heures. Si la réponse au traitement est incomplète (exacerbation modérée), l'utilisation de BACA doit être continuée avec 6 à 10 inhalations, aux 1 à 2 heures, pendant 24 heures. Le recours à un CSO s'avère nécessaire si l'utilisation de BACA n'est pas efficace. Si la réponse au traitement initial est faible (exacerbation sévère), l'utilisation immédiate de CSO ou

d'un traitement anti-IgE et l'administration répétée d'un BACA sont nécessaires. De l'oxygène et du magnésium peuvent être administrés en milieu hospitalier si l'exacerbation n'est pas maîtrisée.

2.3. Asthme et grossesse

L'asthme maternel est le problème médical le plus fréquent pouvant engendrer des sérieuses complications au cours de la grossesse (1;2) avec environ 3,4% à 12,4% des grossesses qui sont compliquées par cette pathologie (2-4). En comparaison, le diabète gestationnel affecte environ 2% à 5% des grossesses (89) et l'hypertension induite par la grossesse 6 à 8% des grossesses (90). Les femmes asthmatiques sont plus à risque de complications materno-fœtales comparativement aux femmes non-asthmatiques. De plus, la grossesse peut modifier l'évolution de l'asthme.

2.3.1. Effets de l'asthme sur la grossesse

L'asthme maternel a été associé dans plusieurs études à une augmentation du risque de complications chez la mère et chez le fœtus. Le risque de pré-éclampsie (2;8;16;91-93), d'hypertension artérielle (14;21;94), de diabète gestationnel (16), d'accouchement par césarienne (91;95), de rupture prématurée des membranes (14;21) et de décollement placentaire (92) serait plus élevé chez les femmes asthmatiques comparativement aux femmes non-asthmatiques. Les conséquences indésirables de l'asthme maternel chez le fœtus incluent le retard de croissance intra-utérin (91), le petit poids à la naissance (5;10;16;91;95), la prématurité, les malformations congénitales (18), la mortalité néonatale (5) et périnatale (6;7). Il est important de noter que d'autres études n'ont pas rapporté d'associations significatives entre le risque de plusieurs de ces complications materno-fœtales et l'asthme maternel.

Puisque les principaux facteurs proposés afin d'expliquer l'augmentation du risque des issues périnatales défavorables chez les femmes asthmatiques sont un asthme sévère, une maîtrise de l'asthme insuffisante et l'utilisation de médicaments anti-asthmatiques pendant la grossesse, un manque d'ajustement pour ces variables peut engendrer une

divergence dans les résultats obtenus. De plus, dans le cas d'absence d'association significative, le manque de puissance statistique peut être en cause et des définitions différentes des issues peuvent résulter en une différence des effets estimés (96;97).

Les risques associés à un asthme sévère ou inadéquatement maîtrisé et les conséquences indésirables qui peuvent en découler seraient plus sérieux pour la mère et son fœtus que les risques liés à la prise de médicaments anti-asthmatiques (1;31-33). L'asthme bien maîtrisé préviendrait les difficultés respiratoires et l'hypoxie chez la mère (98). En conséquence, l'apport d'oxygène chez le fœtus ne serait pas compromis et les issues périnatales indésirables seraient ainsi diminuées (1;31-33;98;99). De plus, l'hypertension, l'hypocapnie, l'alcalose et la déshydratation, facteurs associés à l'asthme non maîtrisé, peuvent également compromettre l'oxygénation du fœtus menant à l'hypoxie en réduisant le flux de sang uteroplacentaire (103).

Dans quelques études, une augmentation des complications chez la mère et le fœtus a été observée chez les utilisatrices de CSO (3;8;22;29;95;100). Les données disponibles suggèrent que les femmes qui ont utilisé des CSO pendant la grossesse étaient plus à risque de pré-éclampsie (3;8;22), de donner naissance à un bébé de petit poids (95) et d'accoucher prématurément (95). Par ailleurs, dans deux études, une augmentation du risque de malformations congénitales² et de bébés de petit poids à la naissance a été associée à la prise de CSI pendant la grossesse (29;101). Toutefois, à partir des données actuelles, il est difficile de séparer les effets secondaires des CSO et de CSI des effets de l'asthme sévère ou de l'asthme mal maîtrisé, également responsables de complications périnatales.

2.3.2. Effets de la grossesse sur l'asthme

Au cours de la grossesse, la sévérité de l'asthme est variable et imprévisible. En général, l'asthme va s'aggraver chez un tiers des femmes enceintes, va s'améliorer chez un tiers

² Les malformations congénitales incluent : les malformations musculosquelettique, cardiaque, du système digestif, de l'oeil, de l'oreille, du visage, du cou, des organes génitaux, du système circulatoire, du système nerveux, du système urinaire, du système respiratoire, fentes palatine et labiale, chromosomique, spina bifida.

d'entre elles et restera stable dans le dernier tiers (10;102). Juniper et Newhouse ont évalué 14 études par méta-analyses portant sur la sévérité de l'asthme pendant la grossesse, et les conclusions qui en ressortent sont en accord avec cette distribution (103). Les mécanismes responsables de l'effet de la grossesse sur l'évolution de l'asthme ne sont pas élucidés. Toutefois, plus l'asthme serait sévère avant le début de la grossesse plus le risque d'aggravation serait important, avec un risque d'exacerbation augmenté chez les femmes ayant un asthme modéré à sévère (96;104). Cependant, il n'est pas clair si la modification de l'évolution de l'asthme durant la grossesse est causée par la sévérité, la maîtrise ou par les exacerbations de la maladie.

2.3.3. Le diagnostic d'asthme au cours de la grossesse

Le diagnostic d'asthme est posé de façon similaire chez les femmes enceintes comparativement aux femmes qui ne sont pas enceintes (105). Les symptômes d'asthme ne sont pas modifiés par la grossesse; donc l'établissement des symptômes, des antécédents médicaux, l'examen physique et les épreuves fonctionnelles respiratoires demeurent les éléments essentiels du diagnostic de l'asthme. Une amélioration supérieure ou égale à 12% du VEMS suite à l'inhalation d'albutamol (BACA préféré au cours de la grossesse) confirme le diagnostic d'asthme (68;105). Toutefois, le test de provocation bronchique à la méthacholine, qui a pour objectif de mesurer l'hyperréactivité des voies aériennes, est contre-indiqué au cours de la grossesse à cause du manque de données sur son innocuité chez les femmes enceintes (105).

2.4. La pharmacothérapie de l'asthme pendant la grossesse

2.4.1. La conduite thérapeutique globale de l'asthme pendant la grossesse

Les principes de traitement de l'asthme sont sensiblement les mêmes chez les femmes enceintes asthmatiques que ceux de la femme en dehors de la grossesse (37;72). Les symptômes d'un asthme très léger se traitent avec un BACA. L'albutamol est le BACA qui est préféré pendant la grossesse puisqu'il existe un plus grand nombre de données rassurantes sur ce médicament (72).

Selon le dernier guide de pratique américain publié par le NAEPP *Working group on Asthma and Pregnancy*, les CSI représentent le traitement de premier choix pour la prise en charge de tous les niveaux de sévérité de l'asthme persistant pendant la grossesse (72). Puisque les données disponibles chez les femmes enceintes traitées avec du BUD incluent un plus grand nombre de femmes enceintes asthmatiques comparativement aux autres CSI et qu'elles sont rassurantes, le BUD est considéré comme étant le médicament de préférence pendant la grossesse (24;25;72).

Les LTRA et la théophylline sont des alternatives aux faibles doses de CSI dans le traitement de l'asthme léger mais ne sont pas les thérapies qui sont préférées pendant la grossesse. Toutefois, les LTRA ont présenté un profil d'efficacité dans le contrôle de l'asthme mais ont été démontrés comme étant moins efficaces que de faibles doses de CSI chez les enfants et les femmes non-enceintes. (39;70;72;88) .

Chez les femmes souffrant d'asthme modéré, deux options sont possibles : une combinaison de faibles doses de CSI et d'un BALA ou des doses moyennes de CSI (72). Aucune donnée n'est disponible quant au traitement de préférence au cours de la grossesse.

Dans le cas d'un asthme sévère, des doses élevées de CSI sont conseillées. Si l'asthme n'est pas maîtrisé, l'addition d'un CSO est recommandée (72). Toutefois, il existe un risque de pré-éclampsie (3;8;22), de donner naissance à un bébé de petit poids (95) d'accoucher prématurément (95) et de malformations congénitales (106) chez les femmes qui ont utilisé des CSO pendant la grossesse.

Le traitement de l'exacerbation est similaire à celui des femmes non-asthmatiques. Toutefois, chez les femmes asthmatiques, il est d'autant plus important de prévenir les exacerbations afin d'éviter une hypoxie fœtale (72).

2.4.2. L'utilisation de CSI pendant la grossesse

Les recommandations provenant du NAEPP portant sur l'utilisation de CSI pendant la grossesse ont été faites à partir d'une revue de littérature systématique comprenant trois études réalisées chez les animaux (107-109) ainsi que 10 études réalisées chez les humains (3;20;22;28;32;85;110-113). Aucune évidence de malformations congénitales ni de problèmes fœtaux n'a été observée dans les études chez les animaux et dans les 10 études incluant 6 113 patientes ayant utilisé des CSI pour le traitement de l'asthme au cours de la grossesse. Toutefois, pour les études rapportant des résultats négatifs, la puissance statistique pour détecter le RR observé ou un risque accru de 1,5 était inférieure à 80% (pour les études où le RR était calculable). Les 10 études qui ont été révisées par le NAEPP afin d'effectuer des recommandations sur l'utilisation de CSI pendant la grossesse sont décrites ci-dessous.

Parmi les 10 études qui ont été révisées par le groupe de travail du NAEPP, deux études portaient sur les issues périnatales chez les femmes asthmatiques ayant utilisé du BUD pendant la grossesse (20;111). Ces deux études ont été réalisées à l'aide du *Swedish Medical Birth Registry* et au cours de la même période, soit entre 1995 et 1997. Les auteurs de la première étude ont rapporté un taux de malformations congénitales chez 2 014 nourrissons exposés au BUD inhalé en début de grossesse (3,8%) similaire au taux observé dans l'ensemble de la population (3,5%).

Dans la seconde étude, aucune augmentation significative de bébés de petit poids à la naissance, de bébés prématurés et de mortinaissances n'a été observée parmi les 2 968 nourrissons exposés au BUD inhalé au début de la grossesse comparativement au total des naissances dans la population (293 948 naissances) (20).

Deux études, parmi les 10 études évaluées par le NAEPP, ont été menées par Dombrowski et al. (28;112) et portaient sur les conséquences périnatales de l'utilisation du BDP inhalé durant la grossesse. Dombrowski et al. (112) ont réalisé une petite étude de cohorte rétrospective afin d'investiguer les conséquences périnatales chez les femmes

qui ont été traitées avec du BDP, du triamcinolone acétonide, ou de la théophylline, à n'importe quel moment de leur grossesse. Aucune différence significative entre le poids moyen à la naissance des enfants exposés au BDP, au triamcinolone acétonide ou à la théophylline n'a été rapportée. Toutefois, le poids moyen à la naissance des enfants chez les femmes qui ont utilisé du BDP était inférieur de 500g comparativement à celui des enfants exposés au triamcinolone acétonide, mais la différence n'était pas statistiquement significative.

Plus récemment, dans un essai clinique randomisé, Dombrowski et al. (28) n'ont trouvé aucune différence significative en ce qui concerne les exacerbations, la durée de gestation à la naissance, le poids à la naissance, les malformations majeures³ et les mortalités périnatales ($p < 0,05$) entre les patientes ayant reçu de la théophylline ($n=199$) et les patientes ayant reçu du BDP inhalé ($n=199$) pendant la grossesse.

Dans 4 études évaluées par le NAEPP, les différents CSI (béclométasone, budésonide, flunisolide, fluticasone, triamcinolone) utilisés pendant la grossesse n'ont pas été différenciés (3;22;32;110). Dans une étude de cohorte réalisée par Schatz et al. (22), aucune association entre le risque de malformations congénitales, de pré-éclampsie, de bébés prématurés et de bébés petits pour l'âge gestationnel ou de petit poids n'a été rapportée chez 824 femmes enceintes asthmatiques ayant utilisé des corticostéroïdes (inhalés, oraux ou intra-nasaux) pendant la grossesse comparativement à 678 femmes enceintes non-asthmatiques.

Dans l'étude de cohorte conduite par Bracken et al. (32), l'utilisation de CSI chez les femmes enceintes asthmatiques ($n=176$) n'a pas été associée à une augmentation des naissances prématurées et au retard de croissance intra-utérin comparativement aux femmes enceintes non-asthmatiques ($n=1\ 333$).

³ Le type de malformations congénitales n'a pas été mentionné dans l'article.

Dans une étude de cohorte rétrospective, aucune association significative entre le risque de malformations congénitales⁴, la moyenne du poids à la naissance et la prématurité et l'utilisation de corticostéroïdes inhalés ou oraux n'a été observée entre 139 femmes asthmatiques utilisant des corticostéroïdes (inhalés ou oraux) et 13 709 femmes non-asthmatiques (3).

Murphy et al. (110) ont observé une diminution significative du poids à la naissance chez les nourrissons de sexe féminin parmi 15 femmes qui n'ont pas utilisé des CSI pendant la grossesse comparativement à 27 femmes qui ont utilisé des CSI au cours de la grossesse.

Finalement, deux des 10 études analysées par le NAEPP ont investigué la relation entre le contrôle de l'asthme et l'utilisation de CSI pendant la grossesse. Stenius-Aarniala et al. (76) ont rapporté une incidence d'exacerbation de l'asthme plus élevée parmi 177 femmes enceintes asthmatiques qui n'ont pas été traitées initialement avec des CSI en comparaison à 257 qui ont été traitées avec des CSI à partir du début de la grossesse. Les risques de complications périnatales étaient similaires entre les grossesses ayant eu des exacerbations et celles n'ayant pas eu d'exacerbation (malformation congénitale, mortalité périnatale, naissance prématurée, poids moyen à la naissance).

Dans un essai clinique randomisé, Wendel et al. (85) ont observé une diminution de 55% dans le taux de réadmission à l'hôpital pour asthme chez 33 femmes qui utilisaient du BDP inhalé avec une thérapie additionnelle de CSO et/ou de β_2 agonistes (BDP et/ou albuterol, and/or intravenous and methylprednisolone orale ou intraveineuse), comparativement à 27 femmes qui ont été traitées uniquement avec de CSO et β_2 agonistes. Parmi l'ensemble des grossesses, aucun cas de mortinaissance et de mortalité périnatale n'a été observé. Cependant, 11% des grossesses étaient prématurées et 1% de grossesses avaient comme issue un bébé de petit poids pour l'âge gestationnel.

⁴ Le type de malformations congénitales n'a pas été mentionné dans l'article.

2.4.2.1. L'utilisation de CSI pendant la grossesse et le risque de malformations congénitales

Dans une revue systématique de la littérature réalisée en 2008 (97), 15 études ont investiguées le risque de malformations congénitales associé à l'utilisation de CSI pendant la grossesse (3;22;28;95;111;112;114-122). Bakhireva et al. (117), sont les seuls auteurs ayant rapporté une augmentation significative du risque de malformations congénitales associées à l'utilisation de CSI pendant la grossesse lorsqu'ils ont comparé 438 femmes enceintes utilisant des CSI pendant la grossesse avec 303 femmes non-asthmatiques. Par ailleurs, dans une étude qui a récemment été publiée et qui n'était pas incluse dans cette revue un risque accru de malformations congénitales a été observé chez 154 femmes qui ont utilisé > 1000 ug/jour de CSI (équivalent béclo méthasone-CFC) comparativement à 4 392 femmes qui ont utilisé > 0 à 1000 ug/jour de CSI pendant le premier trimestre de grossesse (RR=1,63; IC 95%: 1,02-2,60) (101). Toutefois, les femmes qui ont utilisé >0 à 1000 ug/jour de CSI n'avaient pas plus de risque de malformations congénitales que les 8 734 femmes qui n'avaient pas utilisé de CSI. Ces résultats pourraient toutefois être expliqués par un biais de confusion par sévérité.

2.5. Mortinaiissance, mortalité néonatale et mortalité périnatale

2.5.1. Définitions

Il existe actuellement un manque d'uniformité dans les définitions et les exigences d'enregistrements des mortinaissances, des mortalités néonatales et des mortalités périnatales (27;123;124). Les définitions internationale (selon l'OMS), québécoise (selon l'Institut de la statistique du Québec (ISQ)) et du Williams Obstetrics (manuel de référence en obstétrique) (124) de chacune de ces issues périnatales sont présentées ci-dessous.

2.5.1.1. Mortinaissance

Selon l'OMS, une mortinaissance est définie comme étant:

A fetal loss in pregnancies beyond 20 weeks of gestation, or, if the gestational age is not known, a birth weight of 500 g or more, which corresponds to 22 weeks of gestation in a normally developing fetus (125).

Contrairement à l'OMS, l'ISQ considère uniquement le poids à la naissance pour identifier une mortinaissance. La définition d'une mortinaissance proposée par l'ISQ est:

Décès d'un fœtus de 500 grammes et plus (27).

Selon le *Williams Obstetrics*, une mortinaissance est définie ainsi :

None of the signs of life are present at or after birth (124).

2.5.1.2. Mortalité néonatale

La définition d'une mortalité néonatale est presque identique entre l'OMS, l'ISQ et le *Williams Obstetrics*. Selon la définition proposée par l'OMS, une mortalité néonatale se définit comme étant:

Deaths among live births during the first 28 completed days of life.

L'OMS spécifie également qu'une mortalité néonatale peut être subdivisée comme étant précoce (décès dans les 7 premiers jours après la naissance) ou tardive (décès de plus de 7 jours après la naissance et de 28 jours ou moins (123).

L'ISQ définit la mortalité néonatale comme étant:

Décès infantile de moins de 28 jours (27).

Comme l'OMS, l'ISQ subdivise la mortalité néonatale en précoce (décès infantile de moins de 7 jours) ou tardive (décès infantile de plus de 7 jours et de moins de 28 jours).

La définition d'une mortalité néonatale proposée par le *Williams Obstetrics* est la suivante:

Early neonatal death refers to death of a live-born infant during the first 7 days after birth. Late neonatal death refers to death after 7 but before 29 days (124).

2.5.1.3. Mortalité périnatale

Pour l'OMS et l'ISQ, la mortalité périnatale comprend le nombre de mortinaissances ajouté au nombre de décès de moins de 7 jours (mortalité néonatale précoce) (27;123). Il est important de noter que pour l'ISQ, l'âge gestationnel n'est pas inclus dans la définition de mortinaissance. Toutefois, dans le *Williams Obstetrics*, une mortalité périnatale inclut le nombre de mortinaissance ajouté au nombre de mortalité néonatale (décès qui est survenue avant les 29 premiers jours de vie).

Dans le cadre de cette thèse, la définition de la mortalité périnatale inclut la mortinaissance et la mortalité néonatale. Puisque l'OMS définit une mortinaissance plus explicitement que l'ISQ et que *Williams Obstetrics*, la définition de l'OMS a été utilisée afin d'identifier les mortinaissances (125). Une mortinaissance a donc été définie comme étant une mort fœtale au-delà de 20 semaines de gestation ou un poids à la naissance de 500g ou plus (125). Toutefois, nous nous sommes basé sur la définition du *Williams Obstetrics* pour définir la mortalité périnatale (124). Selon ce manuel de référence, la mortalité périnatale inclut les mortinaissances et les décès survenus avant les 29 premiers jours de vie. Puisque dans les bases de données de la RAMQ et de l'ISQ uniquement l'année et le mois du décès étaient inscrits, la date du décès a été fixée au 15 du mois (milieu du mois). Afin d'identifier le plus grand nombre de mortalité périnatale, nous avons donc considéré la définition qui comprend la mortalité néonatale précoce et tardive.

2.5.2. Prévalence

Au Canada, le taux de mortinaissance, de mortalité néonatale et de mortalité périnatale a généralement diminué au cours des dernières années selon statistique Canada. Au Canada, entre 1992 à 2006, le taux de mortalité périnatale est passé de 0,71% à 0,61% décès. Au cours de cette même période, le taux de mortalité néonatale a diminué de 0,40% à 0,37%. Toutefois, depuis 1992, les taux de mortinaissance ont fluctué autour de 0,60% pour atteindre leur maximum en 2003, 2005 et 2006, enregistrant des taux de 0,64%.

Au Québec, le taux de mortalité périnatale est passé de 1,42% en 1976, à 0,75% en 2006. Une diminution a également été observée pour la mortinaissance (1976: 0,78%; 2006: 0,40%) et la mortalité néonatale (1976: 0,78%; 2006: 0,41%) (27).

2.6. Risque de mortinaissance, mortalité néonatale et mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques

Trois des études qui ont évalué l'effet de l'asthme maternel sur le risque de mortinaissance, de mortalité néonatale et/ou de mortalité périnatale ont rapporté une augmentation significative du risque chez les mères asthmatiques (5-7). Toutefois, la grande majorité des études négatives avaient une petite taille d'échantillon et un manque de puissance statistique limitant la capacité de conclure à l'absence d'une association avec un degré raisonnable de certitude (8-14;16-21). De plus, le tabagisme pendant la grossesse, qui est considéré comme un important facteur de confondant dans l'association entre l'asthme maternel et le risque de mortalité périnatale (126), n'a été considéré dans les analyses que pour 20% des études sur ce sujet. Les études portant sur le risque de mortinaissance, de mortalité néonatale et/ou de mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques sont résumées au tableau 3.

Les études décrites ci-dessous ont rapporté un risque accru de mortalité néonatale et périnatale chez les femmes asthmatiques. Gordon et al. (6), en 1970, ont publié une

étude de cohorte prospective rapportant une augmentation significative du risque de mortalité périnatale chez 273 femmes asthmatiques (5,9%) comparativement à 30 861 femmes non-asthmatiques (3,2%) ($p < 0,05$).

En 1972, Bahna et al. (5) ont conduit une étude de cohorte rétrospective formée de 381 femmes asthmatiques et de 112 530 femmes non-asthmatiques avant et pendant la grossesse. Le taux de mortalité néonatale chez les femmes asthmatiques était plus élevé comparativement aux femmes non-asthmatiques (1,9 % vs 0,8%, $p < 0,05$). Cependant, le taux de mortinaissance (1,3%) et de mortalité périnatale (2,6%) chez les femmes asthmatiques n'a pas été trouvé comme étant statistiquement différent comparativement aux femmes non-asthmatiques (mortinaissance (0,8%) et mortalité périnatale (1,4%)).

Les taux élevés de mortalité néonatale et périnatale chez les femmes asthmatiques observés dans ces deux études pourraient être expliqués par diverses raisons. Premièrement, les deux études ont été réalisées en 1970 et en 1972, avant que les CSI soient disponibles et au moment où les bronchodilatateurs étaient le traitement principal dans le traitement de l'asthme. Deuxièmement, à cette époque, les soins intensifs néonataux étaient moins sophistiqués et la surveillance fœtale moins intensive qu'aujourd'hui. Finalement, les conclusions de ces études étaient basées sur des estimés qui n'ont pas été ajustés pour les variables potentiellement confondantes.

Par ailleurs, Kallen et al. (7) ont rapporté une augmentation significative du risque de mortalité périnatale de 52% chez 1 785 femmes asthmatiques qui ont utilisé trois médicaments anti-asthmatiques ou plus en début de grossesse, comparativement à 846 635 femmes enceintes provenant de la population générale. Toutefois, une partie de cette augmentation du risque pourrait s'expliquer par l'utilisation de médicaments contre l'asthme puisqu'une tendance significative a été observée entre l'augmentation du nombre de médicaments anti-asthmatiques utilisés pendant la grossesse et le risque de mortalité périnatale ($p = 0,04$) et/ou par la sévérité de l'asthme (les femmes asthmatiques qui ont utilisé au moins trois médicaments anti-asthmatiques souffraient d'asthme sans doute plus sévère). Chez les femmes qui ont utilisé un ou deux médicaments anti-

asthmatiques (OR=0,90 et OR=1,10, respectivement), aucune augmentation significative du risque n'a été observée.

La majorité des études qui ont investigué le risque de mortinaissance, de mortalité néonatale et/ou de mortalité périnatale ont rapporté des résultats négatifs. Jusqu'à récemment, il y avait peu d'études avec de larges tailles d'échantillons et la plupart des études avaient une absence ou un ajustement inadéquat pour les variables potentiellement confondantes.

Parmi les études ayant rapporté des résultats négatifs, deux études avec de faibles tailles d'échantillons et un manque d'ajustement pour les variables confondantes potentielles ont été réalisées dans les années 1980. Dans une étude de cohorte prospective réalisée par Schatz et al. (11) en 1988, le risque de mortalité périnatale chez 259 femmes qui ont utilisé des β_2 -agonistes inhalés durant la grossesse (1,4%) n'était pas statistiquement différent (IC 95% : 0,4-3,4) de celui observé dans la population en général (1,2 %, n=1999 254). Les grossesses ont été appariées pour l'âge et la cigarette. Dans une étude de cohorte rétrospective conduite par Stenius-Aarniala et Teramo (8), le taux de mortalité périnatale n'a pas été trouvé comme étant significativement plus élevé parmi 109 femmes avec de l'asthme très léger (1,0%) et 91 femmes avec de l'asthme modéré à sévère (1,0%), comparativement à 199 femmes non-asthmatiques (0,5%) appariées pour l'âge, la parité et l'année de naissance.

Entre 1990 et 1999, un plus grand nombre d'études ont été publiées: leur taille d'échantillon demeure cependant peu élevée et le manque d'ajustement pour les variables potentiellement confondantes est toujours présent.

Dans une étude de cohorte rétrospective réalisée par Lao and Huengsborg (10) en 1990, aucune différence significative dans le taux de mortalité périnatale n'a été observée chez 87 femmes asthmatiques comparativement à 87 femmes non-asthmatiques appariées selon l'âge et la parité.

Dans une autre de cohorte rétrospective réalisée par Mabie et al. (17) en 1992, la fréquence de mortalité périnatale n'a pas augmenté significativement chez 200 femmes enceintes asthmatiques (0,5%) comparativement à 2 251 femmes enceintes non-asthmatiques (2,2%). Toutefois, aucun ajustement n'a été effectué.

Dans une étude de cohorte prospective conduite par Jana et al.(13), aucune différence statistiquement significative dans le taux de mortalité périnatale n'a été observée chez 182 femmes asthmatiques comparativement à 364 femmes non-asthmatiques. Les femmes ont été appariées selon l'âge et la parité ($p>0,05$).

Dans une étude de cohorte rétrospective publiée par Stenius-Aarniala et Teramo (9), incluant 504 femmes asthmatiques (212 recevaient de la théophylline et 292 ne recevaient pas de théophylline) et 237 femmes non-asthmatiques appariées pour l'âge et la parité, aucune différence significative n'a été observée dans le taux de mortalité périnatale entre les femmes utilisant de la théophylline (0%), n'utilisant pas de théophylline (0,4%), et les femmes non-asthmatiques (0,9%).

Dans le cadre d'une étude de cohorte prospective, Schatz et al. (12) ont suivi 486 femmes asthmatiques et 486 femmes non-asthmatiques qui ont été appariées pour l'âge, la cigarette, la parité et l'année de la naissance. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne le risque de mortinaissance, de mortalité néonatale et de mortalité périnatale entre les asthmatiques et les non-asthmatiques (mortinaissance: 1,0% vs. 0,8%, ($p=0,248$); mortalité néonatale: 0,6% vs 0% (p value n'a pas été testée dû aux faibles valeurs); mortalité périnatale: 1,6% vs. 0,8%, ($p=0,248$)).

À partir des années 2000, les études avaient généralement de plus grandes tailles d'échantillons et quelques unes ont rapporté des estimés ajustés pour des variables potentiellement confondantes. Toutefois, plusieurs études souffrent d'un manque de puissance statistique et/ou d'ajustement pour les variables de confusion potentielles.

Källén et al. (16) ont conduit une large étude de cohorte incluant 36 985 femmes enceintes asthmatiques et 1,32 million de naissances entre 1984 et 1995. Les résultats ont montré que la mortalité infantile (mortalité dans la première année de vie) était significativement plus élevée chez les femmes asthmatiques que chez les femmes non-asthmatiques (OR=1,21; IC 95%: 1,08-1,35), après stratification pour l'année de naissance, l'âge maternel, la parité et la cigarette. Parmi les 312 mortalités observées, 130 étaient des mortinaissances, 106 sont décédés après une semaine de vie et 76 sont décédés dans la première année de vie. Pour ces trois périodes, une augmentation du risque de mortalité a été observée (OR=1,2; OR=1,3; OR=1,1, respectivement). Toutefois, aucune mesure de précision (IC 95% ou p value) n'a pas été rapportée. Nous ne pouvons donc pas savoir si les enfants de femmes asthmatiques avaient un risque de mortinaissance et de mortalité néonatale significativement plus élevé que les enfants de femmes non-asthmatiques. De plus, les auteurs ont suggéré que les femmes avec un asthme sévère avaient plus de chances d'avoir des complications périnatales.

Dans une étude cas-témoin prospective réalisée par Sobande et al. (18), en 2002, le taux de mortalité périnatale était plus élevé parmi les 88 femmes asthmatiques (2,27%) comparativement aux 106 femmes non-asthmatiques (0,95%) mais aucune analyse statistique n'a été réalisée.

Wen et al. (14) ont réalisé une étude de cohorte rétrospective, en 2001, incluant 872 femmes asthmatiques et 34 688 femmes non-asthmatiques. L'asthme maternel a été associé à une augmentation non significative du risque de mortinaissance (OR=1,17; IC 95%: 0,87-1,57) après ajustement pour l'âge maternel, le diabète gestationnel, le diabète, l'hypertension, la rupture prématurée des membranes et l'infection du liquide amniotique.

Dombrowski et al. (19) ont effectué une étude de cohorte prospective en 2004, dans laquelle aucune augmentation du risque de mortalité n'a été rapportée chez 866 femmes souffrant d'un asthme modéré à sévère (OR=1,0; IC 95%: 0,2-4,1) et chez 873 femmes souffrant d'un asthme léger (OR=0,7; IC 95%: 0,2-3,4) comparativement à 881 femmes

non-asthmatiques. Toutefois, aucun ajustement n'a été effectué pour les variables potentiellement confondantes.

Dans une étude de cohorte rétrospective réalisée par Sheiner et al. en 2005 (21), aucune augmentation du risque de mortalité périnatale parmi 1 963 grossesses de femmes asthmatiques comparativement à 137 205 grossesses de femmes non-asthmatiques n'a été observée (OR=1,0; IC 95%: 0,6-1,4). Toutefois, aucun ajustement pour les variables potentiellement confondantes n'a été effectué.

Tata et al. (15) ont été les seuls auteurs à obtenir une puissance statistique supérieure à 80% pour détecter le risque relatif observé ou une puissance pour un RR fixe de 1,5. Le risque de mortinaissance était similaire entre 37 585 grossesses de femmes asthmatiques comparativement à 243 434 grossesses de femmes non-asthmatiques (OR=1,04; IC 95%: 0,86-1,24) après ajustement pour l'âge maternel, la cigarette, l'indice de masse corporelle avant la grossesse, l'année de naissance, les grossesses multiples et le sexe de l'enfant.

Tableau 3: Résumé des études portant sur le risque de mortinaissance, mortalité néonatale et mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques comparativement aux femmes non-asthmatiques.

Auteurs	Devis	Asthmatiques			Non-asthmatiques			Taille d'effet (précision: IC 95 % ou valeur de p value)			Puissance pour détecter un RR =1,5 (%)	Mesure association ajustée ou appariée		
		n	Morti- naissance n (%)	Mortalité néonatale n (%)	Moralité périnatale n (%)	n	Morti- naissance n (%)	Mortalité néonatale n (%)	Moralité périnatale n (%)	Morti- naissance			Mortalité néonatale	Moralité périnatale
Gordon et al.1970 (6)	Cohorte prospective	273			16 (5,9)	30 861			987 (3,2)			RR*=1,8 p<0,05		
Bahna et al. 1972 (5)	Cohorte rétrospective	381	5 (1,3)	7 (1,9)	10 (2,6)	112 530	883 (0,8)	898 (0,8)	1 657 (1,4)	RR*=1,6 non sig.	RR*=2,4 Sig.	RR*=1,9 non sig.	10 (morti.) 20 (MP)	
Schatz et al.1988 (11)	Cohorte prospective	259			3,6 (1,4)	1 999 254			23 991 (1,2)			RR*=1,2 non sig.	7	Appariée: âge, cigarette
Stenius- Aaniala et al. 1988(8)	Cohorte rétrospective	109 (asthme très léger et léger)			1 (1,0)	199			1(0,5)			RR*=2,0 p> 0,05	5	Appariée: âge, parité
		91 (asthme modéré et sévère)			1(1,0)					RR*=2,0 p> 0,05	5			
Lao et al. 1990 (10)	Cohorte rétrospective	87			(2,3)	87						non sig.	Non calculable	Appariée: âge, parité
Mabie et al. 1992 (17)	Cohorte rétrospective	200			1 (0,5)	22 651			498 (2,2)			RR*=0,2 non sig.	3	
Jana et al. 1995 (13)	Cohorte prospective	167 (asthme léger)			0 (0)	364			0 (0)			RR*=0 p>0,05	7	Appariée: âge, parité
		15 (asthme sévère)			1(6,7)				7 (1,9)		RR*=3,5 p>0,05			
Stenius- Aaniala et al.1995 (9)	Cohorte prospective	212 (Théophylline) 292 (pas théophylline)			0 (0) 1 (0,4)	237			2 (0,9)			RR*=0,4 non sig.	5	Appariée: âge, parité

Auteurs	Devis	Asthmatiques				Non-asthmatiques				Taille d'effet (précision: IC 95 % ou valeur de p value)			Puissance pour détecter un RR =1,5 (%)	Mesure association ajustée ou appariée
		n	Morti- naissance n (%)	Mortalité néonatale n (%)	Moralité périnatale n (%)	n	Morti- naissance n (%)	Mortalité néonatale n (%)	Moralité périnatale n (%)	Morti- naissance	Mortalité néonatale	Moralité périnatale		
Schatz et al.1995 (12)	Cohorte prospective	486	5 (1,0)	3 (0,6)	8 (1,6)	486	4 (0,8)	0 (0)	4 (0,8)	RR*=1,2 p=0,739	pas testé	RR*=2,0 p=0,248	10 (morti) 10 (MN) 14 (MP)	Appariée: âge, cigarette, parité, année naissance
Kallen et al.2000 (16)	Cohorte rétrospective	36 985	130 (0,35)	76 (0,2)		1,32 millions				OR=1,2	OR=1,1		Non calculable	Stratifiée: année de naissance, âge, parité, cigarette
Wen et al. 2001 (14)	Cohorte retrospective	8 672	61 (0,7)			34 688	17 (0,5)			OR=1,17 (0,87-1,57)			48	Ajustée: âge, diabète gestation-nel, diabète, hypertension, rupture des membranes infection de la cavité amniotique
Sobande et al.2002 (18)	Cas-témoins	88			2 (2,3)	106			1 (0,95)					
Dombrowski et al. 2004 (19)	Cohorte prospective	873 (asthme léger)			3 (0,3)	881							OR= 0,7 (0,2-3,4)	8
		866 (asthme modéré à sévère)			4 (0,5)				4 (0,5)				OR= 1,0 (0,2-4,1)	10
Sheiner et al. 2005 (21)	Cohorte rétrospective	1 963			13 (1,3)	137 205				1 809 (1,3)			OR= 1,0 (0,6-1,4)	52

Auteurs	Devis	Asthmatiques				Non-asthmatiques				Taille d'effet (précision: IC 95 % ou valeur de p value)			Puissance pour détecter un RR =1,5 (%)	Mesure association ajustée ou appariée
		n	Morti- naissance n (%)	Mortalité néonatale n (%)	Moralité périnatale n (%)	n	Morti- naissance n (%)	Mortalité néonatale n (%)	Moralité périnatale n (%)	Morti- naissance	Mortalité néonatale	Moralité périnatale		
Tata et al. 2007 (15)	Cohorte rétrospective	37 585	150 (0,4)			243 434	730 (0,3)			OR=1,04 (0,86-1,24)			100	Ajustée: âge, cigarette, IMC avant grossesse
Kallen et al. 2007 (7)	Cohorte rétrospective	Nombre de médicaments utilisé en début				846 635	3 197 (0,38)	2 569 (0,30)	5766 (0,68)	OR=0,71 (0,51-0,99)	OR=1,14 (0,84–1,53)	OR=0,90 (0,72–1,12)	Ajustée: année de naissance, âge, parité, cigarette	
		grossesse: 1: 13 927	36 (0,26)	44(0,32)	80 (0,57)					OR=1,04 (0,73-1,48)	OR=1,18 (0,81–1,71)	OR=1,10 (0,85-1,42)		
		2 : 8 654	32 (0,37)	28(0,32)	60 (0,69)					OR=1,52 (0,82-2,82)	OR=1,63 (0,85–3,13)	OR=1,52 (1,00–2,46)		
		≥ 3: 1 785	10 (0,56)	9 (0,50)	19 (1,06)									

RR*= risque relatif calculé à la main; MP =mortalité périnatale;MN=mortalité néonatale; morti=mortinaissance

2.7. Risque de mortinaissance, mortalité néonatale, mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques utilisant des CSI

Le risque de mortinaissance, de mortalité néonatale et/ou de mortalité périnatale lié à l'utilisation de CSI pendant la grossesse a été investigué dans quatre études (20;28-30) (tableau 4). Trois de ces quatre études ont rapporté des associations négatives résultant de données qui ont été colligées sur des échantillons de petites tailles et, par conséquence, aucune étude n'a obtenu une puissance statistique supérieure à 80% pour détecter le risque relatif observé ou un risque relatif de 1,5 (20;28;29). De plus, aucune de ces quatre études n'a effectué d'ajustement pour les variables de confusion potentielles et aucune n'a considéré les doses de CSI. Par ailleurs, le risque de mortinaissance et de mortalité néonatale lié à l'utilisation de CSI a été décrit dans deux études où aucune analyse statistique n'a été réalisée pour comparer les issues entre les groupes (29;30).

Les quatre études qui ont investigué l'association entre le risque de mortinaissance, de mortalité néonatale et/ou de mortalité périnatale et l'utilisation de CSI pendant la grossesse sont décrites ci-dessous et résumées dans le tableau 5. Norjavaara et al. (20) n'ont pas rapporté d'augmentation du risque de mortinaissance parmi 2 968 femmes qui ont utilisé du BUD inhalé pendant la grossesse comparativement à 293 948 femmes qui n'ont pas été exposées à des médicaments anti-asthmatiques pendant la grossesse (garçons: $RR=0,3$; filles: $RR=1,0$, $p>0,05$). Cette étude avait une large taille d'échantillon mais sa puissance statistique demeurerait inférieure à 80% pour détecter le RR observé ou un risque élevé de 1,5. De plus, les estimés présentés sont bruts et aucune analyse ajustée pour les variables confondantes n'a été effectuée.

Dombrowski et al. (28) ont effectué un essai clinique randomisé auprès de 384 femmes enceintes souffrant d'un asthme modéré. Dans cet essai, aucune augmentation du risque de mortalité périnatale n'a été rapportée chez 194 femmes exposées au BDP comparativement à 190 femmes exposées à la théophylline au cours de la grossesse ($RR= 0,7$; IC 95%: 0,2-3.2). Toutefois, cette étude avait une faible taille d'échantillon.

Dans les deux études qui ont été réalisées par Greenberger and Patterson (29;30), aucune inférence statistique n'a été réalisée. Dans la première étude (29) réalisée en 1983, le taux de mortinaissance et de mortalité néonatale a été trouvé comme étant inférieur parmi les 43 grossesses de femmes qui ont été traitées avec du BDP comparativement à la population générale des États-Unis (mortinaissance: 0,9-1,0% vs 0%; mortalité néonatale: 0% vs 1,6%). Dans la seconde étude (30) réalisée en 1988, le risque de mortinaissance observé était de 1,2% parmi 81 grossesses exposées au BDP et de 0,84% dans population générale des États-Unis. Les risques correspondants pour la mortalité néonatale étaient de 0% et 0,73%, respectivement. Cependant, il est important de noter que dans 26% des grossesses, le recours à la prednisone a été nécessaire pendant toute la grossesse. De plus, les femmes ont pu recevoir de la théophylline, de l'éphédrine ou du cromolyne sur une longue période pendant la grossesse.

L'ensemble des études portant sur l'effet des CSI sur le risque de mortinaissance, de mortalité néonatale et/ou de mortalité périnatale doit être interprété avec précaution, ceci dû à des limitations méthodologiques telles une faible taille d'échantillons à l'absence d'ajustement pour les variables potentiellement confondantes et/ou au manque d'inférences statistiques. Puisqu'il existe actuellement une insuffisance de données scientifiques probantes sur ce sujet, il importe de mieux documenter l'effet des CSI pendant la grossesse.

Tableau 4: Résumé des études portant sur le risque de mortinaissance, mortalité néonatale et mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques qui ont utilisé des CSI pendant la grossesse

Auteurs	Devis	Utilisatrices de CSI			Groupe contrôle			Taille d'effet (précision: IC 95 % ou valeur de p value)			Puissance pour détecter un RR =1,5 (%)	Mesure association: ajustée ou appariée	
		n	Morti- naissance n (%)	Mortalité néonatale n (%)	Moralité périnatale n (%)	n	Morti- naissance n (%)	Mortalité néonatale n (%)	Moralité périnatale n (%)	Morti- naissance n (%)			Mortalité néonatale n (%)
Greenberger et al.1983 (29)	Cohorte prospective	43	0	0	Pop. générale	0,9-1,0	1,6					Non calculable	
Greenberger et al. 1988 (30)	Cohorte prospective	81	1 (1,2)	0	Pop. générale	0,84	0,73					Non calculable	
Norjavaara et al. 2003 (20)	Cohorte rétrospective	1409 filles 1559 garçons	4 (0,3) 2 (0,1)		143 017 150 931	429 (0,3) 453 (0,3)			p>0,05			23 24	
Dombrowski et al. 2004 (28)	Essai clinique randomisé	184			1,5	190			2,1			RR=0.7 (0,2-3,2)	10

2.8. Facteurs de risque associés à la mortinaissance, mortalité néonatale et mortalité périnatale

De nombreux facteurs de risque, identifiés à partir de la littérature, ont été associés à la mortinaissance, à la mortalité néonatale et à la mortalité périnatale. Ces facteurs de risque peuvent se répartir en quatre catégories : 1) les caractéristiques de la mère, 2) les caractéristiques relatives à la grossesse, 3) les caractéristiques du fœtus, 4) les habitudes de vie pendant la grossesse.

On retrouve dans la première catégorie les facteurs associés aux caractéristiques de la mère qui sont: un âge maternel avancé (127-136), un faible niveau d'éducation et un faible niveau socio-économique (128;133;134;137).

Dans la deuxième catégorie, on retrouve les caractéristiques relatives à la grossesse incluant la nulliparité (127-129;133), la multiparité (≥ 4 enfants) (132), un surpoids (129;131;134;138), l'obésité (129;131;133;134;138), une faible prise de poids pendant la grossesse (129), l'hypertension (hypertension chronique et/ou hypertension de grossesse) ou pré-éclampsie (127;131;132;136), le diabète (mellitus et/ou gestationnel) (127;131), une grossesse multiple (128;132;136), les anomalies du placenta (décollement placentaire, placenta previa et autres hémorragies antepartum) (127), le décollement placentaire (132;136), un placenta previa (132;136), une infection du liquide amniotique (136), une césarienne antérieure (130) et un faible nombre de visites prénatales (130;131).

Les caractéristiques du fœtus comprenant un petit poids à la naissance (133), un poids élevé à la naissance (133), un retard de croissance intra-utérin (127;136), l'âge gestationnel avancé (133;139), le cordon ombilical autour du cou (133) constituent la troisième catégorie.

Finalement, la quatrième catégorie est composée des habitudes de vie pendant la grossesse. Dans cette catégorie, uniquement la cigarette a été identifiée comme étant un facteur de risque de la mortinaissance, de la mortalité néonatale et/ou de la mortalité

périnatale. Toutefois, la cigarette ne sera pas abordée dans cette section puisque la section 2.9 est consacrée uniquement à ce facteur de risque.

Les ORs des facteurs de risque associés significativement à la mortinaissance, à la mortalité néonatale et à la mortalité périnatale sont présentés dans le tableau 5.

2.8.1. Facteurs de risque spécifiques à la mortinaissance

Les mortinaissances peuvent être catégorisées comme étant expliquées ou inexpliquées. Dans la majorité des études, aucune distinction n'est faite entre ces deux catégories de mortinaissance. Toutefois, puisque les mortinaissances inexpliquées représentent une importante proportion de l'ensemble des mortinaissances (entre 26% et 43%), certains auteurs ont établi les facteurs de risque spécifiques à ce type de mortinaissances (133;134;139). Les facteurs de risque associés à l'ensemble des mortinaissances (expliquées et inexpliquées) et aux mortinaissances inexpliquées sont présentés séparément.

Dans neuf études, les auteurs n'ont pas effectué de distinction entre les mortinaissances expliquées et inexpliquées (127-132;136-138). La taille d'échantillons de ces études variait entre 1 100 naissances et 638 242 grossesses. L'âge maternel avancé (>30 ans), un faible niveau d'éducation, un surpoids (IMC de 25,0 à 29,9) ou obésité (IMC \geq 30,0), l'hypertension (hypertension chronique et hypertension de grossesse), le diabète (mellitus et gestationnel), les anomalies du placenta (décollement placentaire, placenta previa et autres hémorragies antepartum), le décollement placentaire, un placenta previa, une infection du liquide amniotique, une nulliparité, une multiparité (\geq 4), peu de visites prénatales (<5), une césarienne antérieure, une grossesse multiple et un retard de croissance intra-utérin ont été associés de façon significative à l'augmentation du risque de mortinaissance.

Une grande partie des mortinaissances demeurent inexpliquées (133;134;139). Dans les trois études qui ont investigué les facteurs de risque associés aux mortinaissances inexpliquées, la taille d'échantillons se situait entre 582 et 105 201 naissances. L'âge

maternel avancé (>30 ans), un faible niveau d'éducation, un surpoids (IMC de 25,0 à 29,9) ou obésité ($\text{IMC} \geq 30,0$), une nulliparité, un petit poids à la naissance, un poids élevé à la naissance et la présence du cordon ombilical autour du cou ont été associés de façon significative à l'augmentation du risque des mortinaissances inexpliquées. De plus, Huang et al. (133) ont observé que plus l'âge gestationnel augmentait, plus le risque de mortinaissances inexpliquées était élevé ($p < 0,05$), avec 2/3 des mortinaissances inexpliquées survenues après la 35^e semaine de gestation. Similairement, Yudkin et al. (139) ont rapporté que le risque des mortinaissances inexpliquées augmentait plus le nombre de semaines de gestation augmentait et était 4 fois plus élevé après la 41^e semaine.

2.8.2. Facteurs de risque spécifiques à la mortalité néonatale

Deux larges études incluant entre 101 640 naissances et 167 750 grossesses ont évalué les facteurs de risque associés aux mortalités néonatales (129;135). L'âge maternel avancé et une prise de poids pendant la grossesse inférieure à 0,25 kg ont été associés de façon significative à l'augmentation du risque de mortalité néonatale.

2.8.3. Facteurs de risque spécifiques à la mortalité périnatale

Les mortalités périnatales incluent les mortinaissances et les mortalités néonatales: les facteurs de risque associés à cette complication de grossesse sont donc ceux qui ont été identifiés pour les mortinaissances et les mortalités néonatales. Cette issue de grossesse n'est donc pas résumée dans le tableau 5.

Tableau 5: Facteurs de risque associés à l'ensemble des mortinaissances (incluant les expliquées et inexpliquées), aux mortinaissances inexpliquées et aux mortalités néonatales

Facteurs de risque	Mortinaissances (expliquée et inexpliquée) OR	Mortinaissances inexpliquées OR	Mortalités néonatales OR
Caractéristiques de la mère			
Âge maternel avancé (> 30 ans)	1,4 à 2,7 (127;128;130-132;136)	3,7 à 5,1 (133;134)	1,4 à 1,5 (129;135)
Faible niveau d'éducation	1,6 (137)	2,5 à 3,7 (133;134)	1,6 (128)
Variables relatives à la grossesse			
Surpoids ou obésité	1,6 à 2,5 (129;131;138)	1,7 à 2,4 (133;134)	
Faible prise de poids pendant la grossesse (<0,25 kg)			1,8 (129)
Hypertension (hypertension et/ou hypertension de grossesse) ou pré-éclampsie	1,3 à 3,1 (127;131;132;136)		
Diabète (millitus et/ou de grossesse)	1,5-3,2 (127;131)		
Anomalies du placenta	11,1 (127)		
Décollement placentaire	8,1 à 18,7 (132;136)		
Placenta previa	1,9 à 3,6 (132;136)		
Infection de la cavité amniotique	5,1 (136)		
Nulliparité	1,2 à 1,4 (130;131)	1,9 (130)	

Multiparité (≥ 4)	1,8 (128;132)
Peu de visites prénatales (< 5)	1,6 à 3,4 (130;131)
Césarienne antérieure	3,2 (130)
Grossesse multiple	2,8 à 6,2 (128;132;136)

Variables relatives au fœtus

Petit poids à la naissance	2,8 (133)
Poids élevé à la naissance	2,4 (133)
Retard de croissance intra-utérin	1,2 à 4,4 (127;136)
Cordon ombilical autour du cou	1,7 (133)

2.9. Le tabagisme chez la mère pendant la grossesse et le risque de mortinaissance, mortalité néonatale et mortalité périnatale

L'association entre la consommation de cigarettes chez la mère pendant la grossesse et le risque de mortinaissance (127-131;133;134;140;141), de mortalité néonatale (129;140), et/ou de mortalité périnatale (142;143) a été évaluée dans 11 études qui sont résumées au tableau 6. La majorité de ces études supportent l'hypothèse que le tabac de cigarettes consommées par les femmes enceintes augmenterait le risque de mortinaissance, de mortalité néonatale et de mortalité périnatale, sauf une (133). Toutefois, dans deux études où une association positive a été observée entre l'usage de la cigarette pendant la grossesse et le risque de mortinaissance, mortalité néonatale et/ou mortalité périnatale, les auteurs ont attribué l'augmentation du risque de ces complications au retard de croissance intra-utérin, aux anomalies du placenta et à la prématurité (127;143).

Neuf études ont investigué le risque de mortinaissance chez les femmes qui ont consommé des cigarettes pendant leur grossesse (127-131;133;134;140;141). Un risque accru significatif de mortinaissance a été rapporté chez les femmes qui ont fumé 10 cigarettes ou plus par jour pendant leur grossesse (OR=1,6 à 3,1). Cependant, dans l'étude réalisée par Raymond et al. (127), l'augmentation du risque de mortinaissance chez les fumeuses a été entièrement attribuée à une incidence plus élevée de retard de croissance intra-utérin et de complications du placenta. Lorsque les femmes ayant eu un enfant avec un retard de croissance intra-utérin, un décollement placentaire et un placenta previa étaient exclues des analyses, le risque élevé de mortinaissances a disparu.

Une augmentation significative du risque a également été observée chez les femmes qui ont fumé moins de 10 cigarettes par jour mais les estimés étaient moins élevés (OR=1,2 à 1,3) (127-129;131). Toutefois, pour les femmes qui ont fumé moins de 10 cigarettes par jour, une étude a rapporté une augmentation non significative du risque (141) et une autre étude a observé un effet protecteur de la cigarette (134). Finalement, dans une

étude qui n'a pas considéré le nombre de cigarettes fumées par jour, l'utilisation de la cigarette pendant la grossesse n'a pas été associée significativement au risque de mortinaissance (133). Toutefois, aucun ajustement pour les variables potentiellement confondantes n'a été effectué dans cette étude.

Deux études ont évalué l'association entre le tabagisme maternel et le risque de mortalité néonatale (129;140). Dans la première étude, une augmentation significative du risque de mortalité néonatale a été observée chez les femmes primipares qui ont fumé 25 cigarettes ou plus par jour (OR=1,4; IC 95%: 1,2-1,7) et chez les femmes multipares qui ont fumé moins de 25 cigarettes par jour (OR=1,2; IC 95% : 1,1-1,4) et 25 cigarettes ou plus par jour (OR=1,2; IC 95% :1,02-1,4) (140). Dans la seconde étude, les femmes qui fumaient entre 1 et 9 cigarettes (OR=1,2) et les femmes qui fumaient 10 cigarettes ou plus par jour (OR=1,3) avaient un risque de mortalité néonatale plus élevé comparativement aux non-fumeuses (129). Toutefois, ces augmentations n'étaient pas significatives.

Le risque de mortalité périnatale associé à l'utilisation de cigarettes pendant la grossesse a été évalué dans deux études (142;143). Une augmentation du risque de mortalité périnatale associée au tabagisme maternel de 20% a été observée chez les femmes qui fumaient moins de 25 cigarettes par jour et de 35% chez les femmes qui fumaient 25 cigarettes ou plus par jour comparativement aux non-fumeuses (143). Le risque élevé de mortalité périnatale chez les fumeuses comparativement aux non-fumeuses était dû, en grande partie, aux taux élevés de décollement placentaire (27%) et de placenta previa (11%), et l'augmentation du risque de mortalité néonatale était causée par une augmentation du risque de naissances très prématurées (143). Dans la deuxième étude, un risque accru significatif de mortalité périnatale a été rapporté chez les enfants de femmes qui fumaient pendant la grossesse comparativement aux femmes qui ne fumaient pas (OR=14,5; IC 95% : 1,3-361,4) (142).

Tableau 6: Résumé des études sur la consommation de cigarettes pendant la grossesse et le risque de mortinaissance, mortalité néonatale et mortalité périnatale

Auteurs	Devis	Cigarettes	Nombre de fumeuses	Nombre de non-fumeuses	Taille d'effet (précision: IC 95 % ou valeur de P value)		
					Mortinaissance	Mortalité néonatale	Mortalité périnatale
Meyer et al. 1976 (143)	Cohorte rétrospective	< 25/jour ≥ 25/jour	N/D	N/D			20% augmentation du risque 35 % augmentation du risque
Kleinman et al. 1987 (140)	Cohorte rétrospective	Primipares < 25/jour	24 129	96 789	Primipares OR=1,4 (1,2-1,6)	Primipares OR=1,1 (0,97-1,3)	
		≥ 25/jour	13 328		OR=1,6 (1,3-1,97)	OR=1,4 (1,2-1,7)	
		Multipares < 25/jour	39 537	153 987	Multipares OR=1,2 (1,1-1,4)	Multipares OR=1,2 (1,1-1,4)	
		≥ 25/jour	34 308		OR=1,2 (0,99-1,3)	OR=1,2 (1,02-1,4)	
Cnattingius et al. 1998 (128)	Cohorte rétrospective	1 à 9 /jour ≥ 10/jour manquant	159 643 100 499 69 654	696 453	OR=1,3 (1,2-1,4) OR=1,7 (1,7-1,9)		
Cnattingius et al. 1998 (129)	Cohorte rétrospective	1 à 9 /jour ≥ 10/jour manquant	22 700 14 265 4 400	126 385	OR=1,3 (1,0-1,7) OR=1,7 (1,3-2,3)	OR=1,2 (0,8-1,6) OR=1,3 (0,9-1,9)	
Raymond et al. 1998 (127)	Cohorte rétrospective	oui	170 999		OR=1,4 (1,2-1,4)		
		non	424 298				
		manquant	42 945				
		1 à 9 /jour ≥ 10/jour	N/D	N/D	OR=1,2 (1,02-1,4) OR=1,6 (1,4-1,8)		

Froen et al. 2000 (134)	Cohorte rétrospective	< 10 /jour ≥ 10/jour	133 104	636	OR=0,7 (0,2-1,9) OR=3,1 (1,2-8,1)	
Huang et al. 2000 (133)	Cohorte à base hospitalière	oui non	N/D	N/D	p>0,05	
Stephansson et al. 2001 (131)	Cas-témoins	1 à 9 /jour ≥ 10/jour	702 cas	702 témoins	OR= 1,4 (1,1-1,9) OR=1,7 (1,2-2,4))	
Wisborg et al. 2001 (141)	Cohorte rétrospective	1 à 9 /jour ≥ 10/jour	3 268 4 235	17 599	OR=1,5 (0,9-2,4) OR=1,8 (1,2-2,8)	
Uncu et al. 2005 (142)	Cohorte prospective	oui non	29	218		OR=14,5 (1,3-361,4)
Gupta et al. 2006 (130)	Cohorte prospective	oui non	208	1009	OR=2,6 (1,4-4,8)	

3.0. Méthodes de contrôle des facteurs de confusion non mesurés

Les études épidémiologiques utilisant des bases de données administratives présentent une limite importante due à leur manque d'information sur certaines variables potentiellement confondantes. Quelques méthodes de contrôle des facteurs de confusion non mesurés peuvent être utilisées (144). Il est possible de classer ces méthodes en deux catégories :

1. Les méthodes ne nécessitant pas l'utilisation de données additionnelles. Parmi ces méthodes on retrouve, notamment, l'utilisation d'un devis en chassé-croisé (145), l'utilisation d'un devis cas-temps-témoins (146), des analyses de sensibilité (147) et l'utilisation d'une variable instrumentale.
2. Les méthodes nécessitant l'utilisation de données additionnelles provenant d'une étude de validation. Parmi ces méthodes on retrouve : l'ajustement provenant de données externes, une étude en deux phases d'échantillonnage (148) et la calibration du score de propension (149).

Dans le cadre de cette thèse, les méthodes de contrôle pour les variables potentiellement confondantes non mesurées dans l'étude principale mais mesurable dans une étude de validation seront abordées.

Ajustement provenant de données externes

Si des données externes sont disponibles, l'effet indépendant d'une variable confondante sur l'issue étudiée et la force de l'association entre la variable confondante et l'exposition peuvent être extraites à partir de la littérature scientifique (150). Ces estimés sont ensuite utilisés pour ajuster les modèles d'analyses statistiques. L'avantage de cette méthode est que les données additionnelles n'ont pas à être collectées individuellement pour chaque sujet inclus dans l'étude. La principale limite est qu'il est impossible de prendre en compte de l'effet conjoint de plusieurs variables confondantes non mesurées dans l'étude principale car cette information est généralement absente de

la littérature (151). De plus, les mesures d'association entre la variable confondante, l'issue et l'exposition dans une population similaire à celle qu'on étudie ne sont pas toujours disponibles. Finalement, les estimées de l'effet d'une variable de confusion sur l'issue dépend de la validité des études externes.

Devis en deux phases d'échantillonnage

Un devis comprenant deux phases d'échantillonnage est recommandé lorsque les données sur l'exposition primaire et l'issue sont disponibles pour l'ensemble de la cohorte (première phase d'échantillonnage) mais que l'information sur certaines variables potentiellement confondantes ne peut être collectée que pour un échantillon des sujets inclus dans la cohorte (deuxième phase d'échantillonnage) puisque la collecte des données est très longue et coûteuse comme la collecte dans les dossiers médicaux (152;153). Initialement, ce devis a été proposé pour la recherche épidémiologique de façon indépendante par White (154) et Walker (155), en 1982. Ces auteurs ont proposé d'échantillonner une fraction de la population à l'étude afin de recueillir de l'information sur les variables potentiellement confondantes et d'utiliser cette information à l'aide d'analyses stratifiées avec une exposition dichotomique pour obtenir un estimé de l'issue ajusté pour les variables confondantes. Cette approche a ensuite été développée par Cain et Breslow (156), pour les analyses multivariées.

Calibration du score de propension

Afin de répondre à des questions d'efficacité thérapeutique en situation d'observation Rosenbaum et Rubin ont proposé en 1983 une méthode appelée l'analyse de propension (157). Le score de propension est la probabilité conditionnelle d'affectation à un traitement étant donné un vecteur de covariables observées. Toutefois, le score de propension ne permet pas l'ajustement pour les variables de confusion inconnues. La calibration du score de propension est une méthode qui a récemment été développée et qui permet l'ajustement pour plusieurs variables confondantes non mesurables (151). Cette méthode combine le score de propension et la calibration de la régression lorsque

l'information sur les variables confondantes potentielles ne sont pas disponibles dans l'étude principale mais peuvent être obtenues dans une étude de validation.

L'avantage du devis en deux phases d'échantillonnage et de la calibration du score de propension comparativement à l'ajustement externe réside dans le fait qu'elles sont plus représentatives de l'étude principale (158). De plus, elles permettent l'ajustement pour plusieurs variables confondantes non mesurées dans l'étude originale mais collectées dans l'étude de validation. Par contre, leur faisabilité dépend de la possibilité d'obtenir des informations additionnelles sur les variables de confusion pour un sous-échantillon de patients (ex. difficulté à obtenir les autorisations pour contacter les patients).

CHAPITRE 3. OBJECTIFS

Les objectifs des trois articles présentés dans cette thèse sont décrits ci-dessous.

3.1. Objectifs du premier article: Le risque de mortalité périnatale associé à l'asthme pendant la grossesse

3.1.1. Objectif principal

- Évaluer le risque de mortalité périnatale entre les femmes enceintes asthmatiques et les femmes non-asthmatiques en utilisant comme devis une étude de cohorte permettant l'ajustement pour les variables provenant des bases de données administratives.

3.1.2. Objectif secondaire

- Investiguer si la prématurité et le petit poids à la naissance sont dans le chemin causal entre l'asthme maternel et la mortalité périnatale.

3.2. Objectifs du deuxième article: Étude de cohorte à deux phases d'échantillonnage sur le risque de mortalité périnatale associé à l'asthme pendant la grossesse

3.2.1. Objectif principal

- Évaluer le risque de mortalité périnatale entre les femmes asthmatiques et non-asthmatiques en utilisant comme devis une étude de cohorte à deux phases d'échantillonnage permettant l'ajustement pour la consommation de cigarettes pendant la grossesse en plus des variables provenant des bases de données administratives.

3.2.2. Objectif secondaire

- Investiguer si l'utilisation de la cigarette pendant la grossesse est une variable confondante dans l'association entre l'asthme maternel et la mortalité périnatale.

3.3. Objectif du troisième article: Le risque de mortalité périnatale associé à l'utilisation de CSI pour le traitement de l'asthme pendant la grossesse

3.3.1. Objectif principal

- Évaluer si la prise de CSI pendant la grossesse augmente le risque de mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques.

3.3.2. Objectif secondaire

- Évaluer le risque de mortalité périnatale en fonction de la dose moyenne journalière de CSI consommée par la mère pendant la grossesse.

CHAPITRE 4. METHODOLOGIE

4.1. Source de données

La cohorte de grossesses utilisée dans le cadre de cette thèse a été construite à l'aide de trois bases de données administratives du Québec, soit celles de la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ), de MED-ECHO (Maintenance et Exploitation des Données pour l'Étude de la clientèle Hospitalière) et de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ). Les banques de données de la RAMQ, de MED-ECHO et de l'ISQ ont été utilisées précédemment à des fins de recherche épidémiologique dans le domaine de l'asthme (159-163). De plus, des informations sur des variables potentiellement confondantes qui ne sont pas enregistrées dans les bases de données administratives ont été colligées à partir du dossier médical de la mère pour les études 2 et 3.

4.1.1. Bases de données administratives de la RAMQ

La RAMQ, organisme qui relève du ministre de la Santé et des Services sociaux, a pour mission d'administrer les régimes publics d'assurance maladie et d'assurance médicaments de la population du Québec. La RAMQ gère l'information, effectue la collecte de données auprès des professionnels de la santé ou des établissements et rend accessibles plusieurs fichiers de données aux chercheurs dans le domaine de la santé (164).

Les bases de données administratives de la RAMQ utilisées dans le cadre de cette thèse procurent des informations concernant les services médicaux dispensés à l'ensemble des résidents du Québec et des informations relatives aux ordonnances de médicaments remplies à la pharmacie communautaire pour les individus qui sont couverts par le régime public d'assurance médicaments du Québec. Le régime public d'assurance médicaments s'adresse aux personnes de 65 ans ou plus, aux prestataires de l'assistance-emploi, aux personnes qui ne sont pas admissibles à un régime d'assurance médicaments privé (les adhérents) et aux enfants des personnes assurées par le régime public, ce qui représente approximativement 43% de la population québécoise (165).

Les informations incluses dans le fichier des services médicaux sont : les caractéristiques des patients (numéro d'assurance maladie (NAM) encrypté, âge, genre et lieu de résidence), les caractéristiques des médecins (âge, genre, spécialité du professionnel, numéro encrypté du professionnel, année de graduation et lieu de graduation) et les informations relatives aux visites médicales (date du service, code diagnostique selon la Classification Internationale des Maladies, 9^e révision, (CIM-9)(166), code d'acte et numéro encrypté de l'établissement codé à 3 positions (utilisé pour la facturation des services rendus, encrypté par souci de confidentialité). Il a été démontré que les codes diagnostiques d'asthme identifiés dans le fichier des services médicaux de la RAMQ constituaient un moyen valide d'identifier les patients asthmatiques (167).

Les variables recensées dans le fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ sont, notamment, le NAM encrypté, le nom du médicament et la dose par unité, la quantité de doses prescrites, la durée recommandée du traitement, la date du service et la spécialité du prescripteur. Les médicaments prescrits durant une hospitalisation ne sont pas colligés dans la base de données. Le fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ a été évalué et a été considéré comme étant valide et exhaustif (34).

4.1.2. Bases de données administratives de MED-ECHO

MED-ECHO est un système de données médico-hospitalières administré par le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Cette base de données contient des informations sur toutes les hospitalisations et les visites à l'urgence dans un hôpital du Québec. Pour chacune des hospitalisations et visites à l'urgence, un résumé est effectué par le service des archives de l'hôpital lors du congé du bénéficiaire. Tous les diagnostics dans la base de données MED-ECHO sont codés selon le système de classification CIM-9 (166) par des archivistes médicaux.

Les données sur chaque hospitalisation, sur les complications médicales et obstétricales, les problèmes périnataux, les hospitalisations relatives à l'asthme et à un accouchement survenu pendant notre période d'étude ont été obtenues à partir de MED-ECHO. Pour toutes les hospitalisations, les données sur les diagnostics d'admission principaux et

secondaires (jusqu'à 15 diagnostics secondaires), le NAM encrypté, la date d'entrée, la durée de l'hospitalisation, les traitements reçus pendant l'hospitalisation et la cause de la mortalité, si pertinent (incluant les mortinaissances), ont également été obtenues. Pour les hospitalisations relatives à un accouchement, l'âge gestationnel et le poids à la naissance du ou des bébés ont également été obtenus. Les accouchements qui ont eu lieu dans une maison de naissance du Québec ou au domicile, ainsi que les accouchements des résidentes québécoises qui ont eu lieu ailleurs qu'au Québec, ne sont pas inclus dans le fichier MED-ÉCHO.

4.1.3. Institut de la statistique du Québec

Administrés par l'ISQ, les fichiers des événements démographiques colligent toutes les informations sur les naissances et les décès survenus au Québec. Ces fichiers fournissent des informations concernant les variables démographiques de la mère et du bébé, tels que la date de la naissance, l'âge, le statut civil, le statut matrimonial, la langue maternelle, le lieu de naissance, la région de résidence, le niveau d'éducation, le nombre de naissances vivantes et le nombre de grossesses de la mère, ainsi que le sexe du bébé, le type d'accouchement, le poids, l'âge gestationnel, l'ordre dans la famille et la date de naissance du bébé. De plus, le registre de mortalité qui contient les mortinaissances et les mortalités périnatales procure des informations sur l'âge au moment du décès, la date du décès, la cause du décès et le résultat de l'autopsie.

4.1.4. Dossier médical de la mère

Des données sur des variables potentiellement confondantes qu'on ne retrouve pas dans les bases de données administratives, telles que la consommation de cigarettes, l'utilisation de drogues illicites et l'histoire de mortinaissances, ont été colligées à partir du dossier médical de la mère pour un échantillon des femmes incluses dans la cohorte de grossesses décrite ci-dessous.

4.2. La construction de la cohorte source

La construction de la cohorte source utilisée pour les articles présentés dans cette thèse est décrite ci-dessous et présentée à la figure I.

4.2.1. Croissement entre les trois bases de données administratives

Les données enregistrées dans les bases de données de la RAMQ ont été appariées à celles de MED-ECHO à l'aide du NAM. Toutes les femmes asthmatiques et un échantillon aléatoire de femmes non-asthmatiques représentant 33% de toutes les femmes non-asthmatiques couvertes par l'assurance médicaments de la RAMQ et ayant eu au moins une grossesse entre 1990 et 2002 ont été sélectionnées. La cohorte formée à l'aide des données brutes de la RAMQ et de MED-ECHO a ensuite été croisée aux données de l'ISQ en utilisant le nom, le prénom et la date de naissance de la mère ainsi le prénom et la date de naissance du bébé. Afin de conserver la confidentialité, les liens entre les différentes bases de données ont directement été effectués entre la RAMQ, MED-ECHO et l'ISQ, et les fichiers transmis aux chercheurs contenaient les NAM encryptés, empêchant l'accès à des informations pouvant identifier les sujets à l'étude.

Les fichiers des données brutes de la RAMQ, de MED-ÉCHO et de l'ISQ ont ensuite été lus et transformés en format SAS, ce qui a donné lieu à des fichiers exploitables (figure I étape 1). Les données brutes de la RAMQ concernaient 66 312 femmes et 84 839 bébés. Les données brutes de MED-ÉCHO concernaient 59 548 femmes et 85 034 bébés. Les données brutes de l'ISQ concernent 81 097 bébés.

4.2.2. Constitution de la cohorte

Afin de constituer une cohorte pouvant être analysée (figure I, étape 2), chaque grossesse de chaque femme a été identifiée à l'aide d'un numéro de grossesse (clé unique). Suite à la lecture des données brutes, l'utilisation de différents algorithmes a permis d'identifier les grossesses à l'aide du code diagnostique et du code de l'acte relatif aux soins prénataux, aux complications de grossesse (annexe 2) et aux soins associés à l'accouchement. Pour chaque grossesse, la date des dernières menstruations et

la date de fin de grossesse ont été déterminées. La date de fin de la grossesse a été définie comme étant la date d'accouchement identifiée à partir des bases de données de la RAMQ ou de MED-ECHO. La date du début de la grossesse qui correspond au premier jour de la dernière période de menstruation a été rétrospectivement calculée en soustrayant l'âge gestationnel de la date de naissance du bébé ou date de la fin de la grossesse recensée dans les bases de données de la RAMQ et de MED-ECHO. Certaines variables relatives à la grossesse, incluant la durée de gestation, la date de début et de fin de grossesse, enregistrées dans les bases de données administratives ont été jugées comme étant valides comparativement à l'information colligée dans le dossier médical de la mère (36).

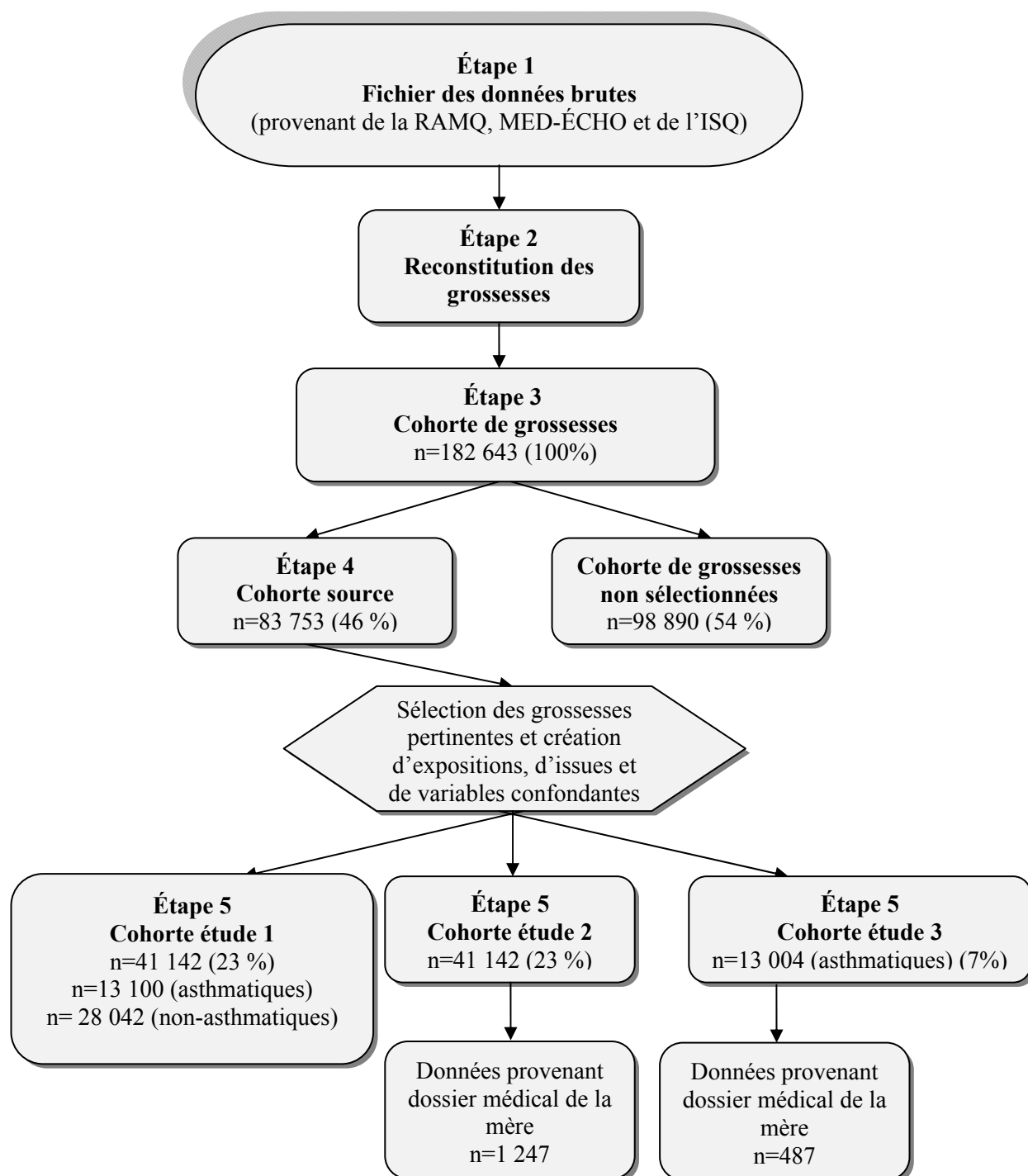
À cette étape, la cohorte de grossesses comprenait 182 643 grossesses (incluant les avortements), englobant 64 220 femmes et 88 195 bébés (figure I, étape 3).

4.2.3. Cohorte source

La cohorte source pour les études présentées dans cette thèse correspond aux grossesses qui ont été sélectionnées, selon nos critères d'inclusion, à partir de la cohorte de grossesses (figure I, étape 4). Pour être incluses dans la cohorte source, les femmes devaient avoir eu au moins une grossesse entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 décembre 2002, être âgées entre 13 et 50 ans à la conception, être couvertes par l'assurance médicaments de la RAMQ pendant au moins deux avant la conception et durant la grossesse. Un total de 83 753 grossesses (incluant les avortements), incluant 51 559 femmes et 42 244 bébés, ont été identifiées et 98 890 grossesses ne correspondaient pas à ces critères de sélection.

Les cohortes spécifiques pour chaque étude ont été sélectionnées à partir de la cohorte source (figure I, étape 5). Pour ces études, les avortements et les grossesses multiples ont été retirés de la cohorte source, et pour l'étude 4 uniquement les femmes asthmatiques ont été incluses.

Figure II : Structure de la réalisation des cohortes utilisées dans le cadre de cette thèse



La collecte de données dans les dossiers médicaux a été effectuée par l'entremise de la RAMQ entre le 1^{er} juin 2008 et le 31 mai 2009. Les étapes pour la collecte de données dans les dossiers médicaux étaient les suivantes :

1. Les cas (n=353) et les non-cas (n=1 039) de mortalité périnatale ont été sélectionnés à partir de la cohorte de grossesses construite à l'aide des bases de données de la RAMQ, de MED-ECHO et de l'ISQ (n=41 142).
2. Les chercheurs ont envoyé à la RAMQ le NAM encrypté, le numéro de grossesse, la date de l'acte, le code de l'acte (si possible), le code diagnostique (si possible), le numéro encrypté du professionnel et le numéro encrypté de l'établissement où a eu lieu l'accouchement des cas et des non-cas.
3. La RAMQ a envoyé aux chercheurs le nom réel des 81 établissements où les cas et les non-cas de mortalité périnatale ont été sélectionnés ainsi que le nombre de cas et de non-cas sélectionnés par établissement.
4. Les chercheurs ont contacté un archiviste dans chaque établissement afin de convenir d'un arrangement pour la collecte de données. Tous les archivistes contactés ont accepté de participer à ce projet de recherche.
5. Les chercheurs ont fourni les coordonnées des archivistes contactés à la RAMQ.
6. La RAMQ a envoyé les NAM réels et encryptés des cas et des non-cas sélectionnés à chaque archiviste pour que l'archiviste inscrive le NAM encrypté sur le dossier.
7. Les chercheurs ont pris un rendez-vous avec l'archiviste pour extraire les données pertinentes des dossiers médicaux des cas et des non-cas sélectionnés.
8. L'archiviste a sorti les dossiers médicaux. Les chercheurs ont extrait les informations nécessaires des dossiers médicaux à l'aide d'un formulaire de

collecte de données (annexe 3). Un total de 1 262 dossiers médicaux ont été obtenus (312 cas et 950 non-cas). Une double saisie des informations recueillies dans le dossier médical a été effectuée dans deux bases de données Microsoft Access (annexe 4) par deux personnes différentes. Les deux bases de données ont été comparées afin d'identifier les erreurs de saisie de données. En cas de non-concordance, la copie papier du questionnaire a été consultée et une décision a été prise avant d'effectuer les corrections dans l'entrée dans la banque de données.

9. Pour les régions éloignées (extérieur de Montréal et Québec), les chercheurs ont demandé à l'archiviste d'extraire des dossiers médicaux les informations nécessaires. Les chercheurs ont fourni à l'archiviste un formulaire papier de collecte de données. Les formulaires ont été envoyés aux chercheurs par l'archiviste et le transport a été assuré par messenger.

4.3. Définition des expositions

4.3.1. L'asthme maternel

Une femme a été considérée comme étant asthmatique pendant la grossesse si elle a eu au moins une ordonnance servie pour un médicament traitant l'asthme et au moins un diagnostic d'asthme au cours des deux années précédant ou pendant la grossesse. Une fois qu'une femme est identifiée comme une asthmatique pendant une grossesse, elle le sera pour les grossesses subséquentes. Une femme a été considérée comme étant non-asthmatique si elle n'a pas reçu d'ordonnance pour un médicament traitant l'asthme et aucun diagnostic d'asthme entre 1988 et 2002.

Les informations sur le diagnostic d'asthme correspondent à la classification CIM-9 – codes 493.0, 493.1, 493.9 et ont été obtenues par le fichier des services médicaux de la RAMQ ou de MED-ECHO, et les informations sur les ordonnances remplies provenaient du fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ.

4.3.2. L'utilisation de CSI pendant la grossesse

Un algorithme a été élaboré pour estimer la dose quotidienne moyenne de CSI qu'une femme a utilisée pendant la grossesse avec les données du fichier des services pharmaceutiques de la RAMQ (146). Cet algorithme tient compte des différents CSI, de la forme du médicament, de la quantité dispensée et du taux de renouvellement de la prescription. En utilisant le tableau d'équivalence publié dans le *Canadian Asthma Consensus Report*, Consensus canadien sur l'asthme (45), la dose quotidienne moyenne de CSI a été convertie en béclo méthasone-CFC équivalent.

L'utilisation des CSI (béclo méthasone, budésonide, flunisolide, fluticasone, triamcinolone) pendant la grossesse a tout d'abord été définie en deux catégories:

- les femmes asthmatiques qui ont utilisé des CSI
- les femmes asthmatiques qui n'ont pas utilisé des CSI pendant la grossesse

Nous avons également étudié l'effet de la dose quotidienne moyenne de CSI prise par la mère pendant la grossesse. Puisque plus de 80% des femmes dans notre cohorte avaient un asthme léger et avaient utilisé de faibles doses de CSI ou aucun CSI, la dose quotidienne moyenne a été classée comme suit:

- 0 ug / jour
- >0 à 250 ug / jour ou
- 250 ug / jour en béclo méthasone-CFC équivalent

4.4. Définition de l'issue

4.4.1. Mortalité périnatale

Dans le cadre des trois études incluses dans cette thèse, la mortalité périnatale inclut la mortinaissance et la mortalité néonatale. Une mortinaissance est définie comme étant une mort fœtale au-delà de 20 semaines de gestation ou un poids à la naissance de 500g ou plus. Les mortinaissances ont été identifiées avec la classification CIM-9- 656.4,

V27.1, V27.3, V27.4, V27.6, V27.7, V32, V35, V36 enregistrées dans les bases de données de la RAMQ, MED-ECHO ou de l'ISQ. Les mortalités néonatales ont été définies comme un décès dans les 29 jours suivant la naissance. Les décès qui sont survenus dans les 29 premiers jours de vie ont été identifiés à partir des bases de données de la RAMQ et de l'ISQ.

4.5. Variables potentiellement confondantes

Les variables considérées comme étant des variables de confusion potentielles pour les études présentées dans cette thèse sont des facteurs de risque de la mortalité périnatale et ont été identifiées suite à une revue systématique de la littérature. Cinq catégories de variables incluant les caractéristiques de la mère, les variables relatives à la grossesse, les variables relatives à l'asthme, les caractéristiques du fœtus et les habitudes de vie pendant la grossesse ont été identifiées suite à l'examen de la littérature. La majorité des variables potentiellement confondantes incluses dans ces cinq catégories sont incluses dans les bases de données administratives. Toutefois, certaines variables relatives aux habitudes de vie pendant la grossesse et à l'histoire de mortalité périnatale sont absentes des bases de données administratives. En conséquence, la révision du dossier médical de la mère a été effectuée afin de colliger les informations sur ces variables.

4.5.1. Variables potentiellement confondantes provenant des banques de données administratives

Caractéristiques de la mère:

- Âge à la conception (< 18 ans, 18-34 ans, ≥ 35 ans)
 - Bases de données de la RAMQ
- Bénéficiaire de l'assistance sociale pendant la grossesse (oui/non)
 - Bases de données de la RAMQ
- Niveau d'éducation pendant la grossesse (≤ 11 ans, ≥ 12 ans, valeurs manquantes).
 - Bases de données de l'ISQ

Variables relatives à la grossesse:

- Parité (première/deuxième grossesse ou plus)
 - *Bases de données de la RAMQ, de MED-ECHO et de l'ISQ*
- Hypertension de grossesse (oui/non)
 - *Bases de données de la RAMQ et de MED-ECHO*
- Diabète mellitus (oui/non)
 - *Bases de données de la RAMQ et de MED-ECHO*
- Diabète gestationnel (oui/non)
 - *Bases de données de la RAMQ et de MED-ECHO*
- Décollement placentaire (oui/non)
 - *Bases de données de la RAMQ et de MED-ECHO*
- Infection du liquide amniotique (oui/non)
 - *Bases de données de la RAMQ et de MED-ECHO*

Des algorithmes spécifiques ont été développés pour l'hypertension de grossesse, le diabète gestationnel et le diabète mellitus. Ces variables ont été identifiées à partir soit d'un code diagnostique ou d'une ordonnance remplie pour un médicament relatif à la maladie enregistré dans la base de données de la RAMQ ou de MED-ECHO un an avant ou durant la grossesse.

Variables relatives à l'asthme:

- Utilisation de corticostéroïdes intranasaux pendant la grossesse (oui/non)
 - *Bases de données de la RAMQ*
- Utilisation de corticostéroïdes par voie orale pendant la grossesse (oui/non)
 - *Bases de données de la RAMQ*
- Utilisation de β_2 -agonistes à courte durée d'action pendant la grossesse (<3 , ≥ 3 doses par semaine)
 - *Bases de données de la RAMQ*
- Utilisation de théophylline pendant la grossesse (oui/non)
 - *Bases de données de la RAMQ*

- Utilisation d'autres thérapies anti-asthmatiques pendant la grossesse (β_2 - agonistes à longue durée d'action ou antagonistes des récepteurs aux antileucotriènes) (oui/non)
 - *Bases de données de la RAMQ*
- Visite à l'urgence ou hospitalisation pour asthme pendant la grossesse (oui/non)
 - *Bases de données de la RAMQ (visite à l'urgence) et de MED-ECHO (hospitalisation)*

Caractéristiques du fœtus:

- Cordon ombilical autour du cou (oui/non)
 - *Bases de données de la RAMQ et de MED-ECHO*
- Poids à la naissance ($\leq 2500\text{g}$ / $>2500\text{g}$)
 - *Bases de données de l'ISQ et de MED-ECHO*
- Âge gestationnel à la naissance (<37 semaines/ ≥ 37 semaines)
 - *Bases de données de l'ISQ et de MED-ECHO*
- Petit pour l'âge gestationnel (oui/non)
 - *Bases de données de l'ISQ et de MED-ECHO*

Des algorithmes pour mesurer le poids et l'âge gestationnel à la naissance ont été développés à partir des données disponibles dans les bases de données de MED-ECHO et de l'ISQ. Les données incluses dans les bases de données ont été validées et sont considérées comme étant hautement valides lorsqu'elles sont comparées aux données provenant du dossier médical de la mère (36).

4.5.2. Variables potentiellement confondantes provenant du dossier médical de la mère

Les variables potentiellement confondantes utilisées dans le cadre de cette thèse et provenant du dossier médical de la mère sont:

- La consommation de cigarettes pendant la grossesse (incluant les femmes qui ont arrêté de fumer pendant la grossesse) (oui/non/valeur manquante)

- L'utilisation de drogues illicites pendant la grossesse (oui/non/valeur manquante)
- L'histoire de mortinaissances (oui/non/ valeur manquante)

4.6. Méthodologie pour l'étude 1: Risque de mortalité périnatale associé à l'asthme pendant la grossesse

Les détails méthodologiques précis et les résultats de cette étude sont décrits à la section résultats (chapitre 5, section 5.1) de cette thèse.

L'étude 1 avait pour objectif principal d'évaluer le risque de mortalité périnatale associé à l'asthme pendant la grossesse. Une étude de cohorte est réalisée afin de pouvoir évaluer l'effet de l'exposition (asthme) sur la survenue d'un événement (mortalité périnatale). La cohorte qui a été utilisée dans cette étude a été formée à partir de la cohorte source décrite à la section 4.2.3 et comprenait 41 142 grossesses simples dont 13 100 étaient de femmes asthmatiques et 28 042 de femmes non-asthmatiques. Pour être incluses dans l'étude, les femmes devaient avoir eu au moins un accouchement d'enfant vivant ou mort-né, entre 1990 et 2002, elles devaient être couvertes par l'assurance médicaments de la RAMQ pendant au moins un an avant la conception et durant la grossesse et devaient être âgées entre 13 et 50 ans à la conception.

Le risque de mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques comparativement aux femmes non-asthmatiques a été évalué à l'aide de *Generalized Estimation Equations* (GEE models) ajustée pour les variables potentiellement confondantes obtenues uniquement à l'aide des bases de données administratives. Un modèle GEE a été employé afin d'estimer la corrélation entre les grossesses d'une même femme et ainsi estimer la variance correctement. Puisque l'asthme maternel a été associé à une augmentation du risque de bébé de faible poids à la naissance (5;16;92) et de naissances prématurées (5;16;92) et que ces facteurs ont été associés à une augmentation du risque de mortalité périnatale (168;169), nous avons tenté de mettre en évidence que le petit poids à la naissance et la prématurité étaient dans le chemin causal entre l'asthme

maternel et la mortalité périnatale à l'aide de 7 modèles GEE et d'une analyse stratifiée. Différentes méthodes peuvent être utilisées afin d'évaluer l'impact d'une variable qui est dans le chemin causal sur les estimés observés.

Asthme → Petit poids à la naissance → Mortalité périnatale

Asthme → Prématurité → Mortalité périnatale

Parmi ces méthodes, on retrouve les modèles causales notamment les modèles contrefactuelles (170), les modèles graphiques (171) et les modèles d'équations structurelles (170). La stratification peut également être utilisée afin d'évaluer si une variable se trouve dans le chemin causale entre l'exposition et l'issue étudiée (172).

Dans le cadre de cette étude, une analyse stratifiée a été utilisée afin de tenter de mettre en évidence que le petit poids à la naissance et la prématurité étaient dans le chemin causal entre l'asthme maternel et la mortalité périnatale. L'avantage de l'analyse stratifiée, c'est qu'elle permet d'obtenir une visualisation de la relation entre l'exposition, la maladie et la variable qui se trouve possiblement dans le chemin causal ce que ne permettent pas les autres méthodes (172). De plus, l'analyse stratifiée est facile à réaliser ne nécessitant pas des techniques particulières de programmation tel que les modèles d'équation structurelles (173).

La méthode pas-à-pas rétrograde («*backward selection*») a été utilisée afin de sélectionner les variables confondantes. Cette méthode consiste, à partir du modèle incluant toutes les variables potentiellement confondantes, à éliminer une par une les variables qui ne sont pas confondantes. Lorsqu'une variable est exclue du modèle et que le rapport de cote de l'asthme varie de plus de 10%, nous avons considéré cette variable comme confondante et elle a été réintroduite dans le modèle. Le modèle final est obtenu lorsqu'aucune variable ne peut être retirée du modèle sans modifier le OR de l'asthme maternel de 10% ou plus.

Des calculs de puissance pour une différence entre deux proportions indépendantes ont été réalisés *a priori*. La puissance statistique de l'analyse comparant le risque de mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques (n=13 100) et chez les femmes non-asthmatiques (n=28 042) était de 96% pour détecter un OR de 1,5. Une erreur de type 1 de 0,05 (seuil de significativité) a été utilisée.

4.7. Méthodologie pour l'étude 2: Étude de cohorte comprenant deux phases d'échantillonnage sur le risque de mortalité périnatale associé à l'asthme pendant la grossesse

La limite majeure de l'étude 1 portant sur le risque de mortalité périnatale associé à l'asthme pendant la grossesse était le manque d'ajustement pour la consommation de cigarettes chez la mère pendant la grossesse. Afin de mieux quantifier l'association entre l'asthme maternel et la mortalité périnatale, une étude comprenant deux niveaux d'échantillonnage (étude 2) a été réalisée en incluant les données sur la consommation de cigarettes pendant la grossesse, colligées à partir du dossier médical de la mère.

La première phase d'échantillonnage de notre étude correspond à la cohorte de grossesses formée à l'étude 1 (n=41 142). La méthodologie utilisée afin d'effectuer l'étude 1 a été décrite brièvement à la section 4.6 et est présentée en détails dans l'article 1 à la section 5.1.

La collecte de données pour les variables potentiellement confondantes qui n'étaient pas disponibles dans les banques de données administratives a été effectuée à la seconde phase d'échantillonnage pour un échantillon de femmes incluses dans la cohorte de grossesses. Pour la seconde phase d'échantillonnage de notre étude, tous les cas de mortalité périnatale ont été sélectionnés à partir de la cohorte de grossesses. Pour chaque cas, trois non-cas ont été sélectionnés au hasard et appariés selon la région administrative de résidence de la mère, le statut d'asthme (pour les femmes asthmatiques, un appariement sur l'utilisation de CSI utilisées la grossesse a été effectué) et selon l'année de naissance du bébé. L'appariement selon la région administrative de résidence de la mère a été effectué pour une raison de logistique. Lors

de la collecte de données nous voulions que pour chaque cas les 3 non-cas soient dans la même région afin de diminuer le temps consacré au transport pour la collecte de données dans les dossiers médicaux. Nous avons apparié selon l'utilisation de CSI afin d'avoir un échantillon de femmes asthmatiques ayant une consommation similaire de CSI. Ainsi, pour chaque cas de mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques, les 3 non-cas avaient probablement une sévérité similaire de leur l'asthme. Finalement, nous avons apparié selon l'année de naissance du bébé afin que les pratiques médicales et la prescription de médicaments soient le plus similaires possible entre les cas et les non-cas.

Des calculs de puissance statistique ont été effectués afin d'identifier le nombre de non-cas à sélectionner. Si 3 non-cas par cas sont sélectionnés, une puissance de 81% est obtenue pour détecter un risque relatif de 1,5 pour les femmes asthmatiques comparativement aux femmes non-asthmatiques (alpha: 0,05).

Le NAM encrypté de la mère a permis de faire le lien entre les données colligées dans les dossiers médicaux et les bases de données administratives. Pour chaque grossesse sélectionnée, les chercheurs ont envoyé à la RAMQ le NAM encrypté de la mère. La RAMQ a ensuite fourni aux chercheurs le nom de l'hôpital dans lequel la mère a accouché et a fourni aux archives médicales de chaque hôpital le NAM réel et encrypté de la mère ainsi que la date de naissance du bébé de la grossesse sélectionnée. L'archiviste a sorti les dossiers médicaux et identifié chaque dossier à l'aide du NAM encrypté. Les chercheurs ont ensuite procédé à la collecte de données. Pour les régions éloignées, les chercheurs ont fourni aux archivistes un formulaire papier de collecte de données identifié par le NAM encrypté afin qu'ils puissent colliger les données provenant des dossiers médicaux.

À la première phase d'échantillonnage, l'association entre l'asthme maternel et le risque de mortalité périnatale a été évaluée à l'aide de modèles GEE ajustés pour les variables confondantes. Nous avons ensuite essayé d'utiliser ce même type d'analyse avec le sous-échantillon de grossesses sélectionnées à la deuxième phase d'échantillonnage, mais le

modèle n'a pas convergé puisque la proportion de femmes ayant deux grossesses ou plus était trop petite. La seconde phase d'échantillonnage a donc été réalisée avec uniquement une grossesse par femme (la plus récente de la cohorte) en utilisant un modèle de régression logistique. La méthode pas-à-pas rétrograde a été utilisée afin de sélectionner les variables confondantes. Le modèle final a été obtenu lorsqu'aucune variable n'a pu être retirée du modèle sans modifier le OR de l'asthme maternel de 10% ou plus.

Il est important de noter que la méthode en deux phases d'échantillonnage engendre un biais de sélection qui doit être corrigé lors des analyses statistiques en considérant les fractions d'échantillonnage, procédure décrite par Collet et al. (174). Afin de produire les estimés bruts et finaux, les estimateurs β de l'exposition (asthme maternel) ont été corrigés en utilisant les fractions d'échantillonnage ainsi que les différents estimateurs β de l'asthme obtenus lors de la première phase. La formule utilisée pour la correction de β ($\beta_{corrected}$) est la suivante:

$$\beta_{corrected} = \beta_{2adj} + \ln(s_2) + \ln(s_3) - \ln(s_1) - \ln(s_4)$$

ou

$$\beta_{corrected} = \beta_{2adj} + \ln \left[\frac{N_1 N_4 n_2 n_3}{N_2 N_3 n_1 n_4} \right]$$

β_{2adj} : β obtenu avec le modèle GEE de l'étude de cohorte conduite à la deuxième phase d'échantillonnage

$\ln(S_x)$: log naturel de la fraction d'échantillonnage (S) : rapport obtenu entre le nombre de femmes sélectionnées à la deuxième phase d'échantillonnage (n) et celui de la première phase d'échantillonnage (N), pour chaque cellule du tableau croisé:

1. asthmatiques ayant eu une mortalité périnatale
2. asthmatiques n'ayant pas eu de mortalité périnatale
3. non-asthmatiques ayant eu une mortalité périnatale
4. non-asthmatiques n'ayant pas eu de mortalité périnatale

Lorsque les estimateurs β corrigés sont obtenus, il est possible de calculer des odds ratios ajustés et corrigés:

$$OR = e^{\beta_{corrected}}$$

La correction de la variance doit également être effectuée. La formule utilisée est la suivante:

$$Var(\beta_{corrected}) = Var(\beta_1) + Var(\beta_{2adj}) - Var(\beta_{2crude})$$

β_1 : β obtenu avec le modèle GEE de l'étude de cohorte conduite à la première phase d'échantillonnage

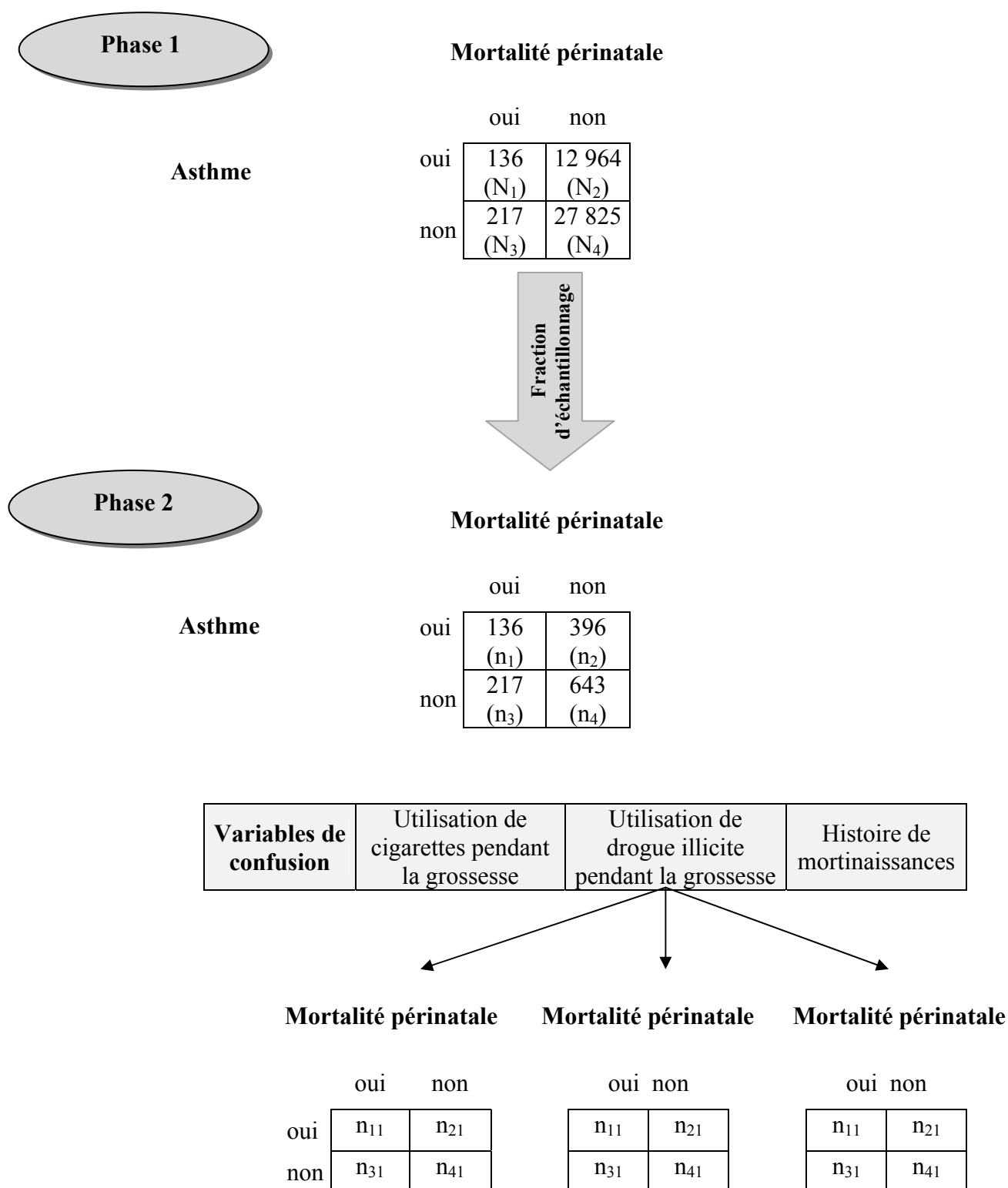
β_{2adj} : β obtenu lors de la régression logistique multivariée de l'étude de cohorte conduite à la deuxième phase d'échantillonnage

β_{2crude} : β obtenu lors de la régression logistique univariée de l'étude de cohorte conduite à la deuxième phase d'échantillonnage.

$$IC\ 95\% = e^{\ln \beta_{corrected} \pm 1.96 \sqrt{Var(\beta_{corrected})}}$$

La figure II présente l'étude comprenant deux phases d'échantillonnage sur le risque de mortalité périnatale associé à l'asthme pendant la grossesse. Le tableau a été créé avec les données enregistrées avant la collecte de données dans les dossiers médicaux.

Figure III : Étude comprenant deux phases d'échantillonnage sur le risque de mortalité périnatale associé à l'asthme pendant la grossesse



4.8. Méthodologie pour l'étude 3. Risque de mortalité périnatale associé à l'utilisation de corticostéroïdes inhalés pour le traitement de l'asthme pendant la grossesse

À la suite des études 1 et 2 portant sur le risque de mortalité périnatale chez les femmes souffrant d'asthme, une troisième étude (étude 3) a été réalisée afin d'investiguer si les femmes asthmatiques exposées aux CSI pendant la grossesse couraient plus de risques de mortalité périnatale que les femmes asthmatiques qui n'étaient pas exposées à ces médicaments, et pour estimer le risque de mortalité périnatale en fonction de la dose quotidienne de CSI prise par la mère pendant la grossesse.

La méthodologie utilisée dans le cadre de cette étude est similaire à celle employée dans l'étude 2 décrite à la section 4.7. Une étude de cohorte impliquant deux phases d'échantillonnage est le devis qui a été retenu. La première phase d'échantillonnage est constituée d'une cohorte de grossesses de femmes asthmatiques. À la seconde phase d'échantillonnage pour chaque cas, trois non-cas ont été sélectionnés au hasard à partir de la cohorte de la première phase d'échantillonnage.

À la première phase d'échantillonnage, l'association entre la prise de CSI (n'importe quelle dose) pendant la grossesse et le risque de mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques a d'abord été évaluée. Le risque de mortalité périnatale en fonction de la dose moyenne de CSI (0, > 0 à 250, >250 ug/jour) consommée par la mère pendant la grossesse a ensuite été investigué.

À la seconde phase d'échantillonnage, deux modèles de régression logistique ont été employés pour évaluer ces deux associations puisque la proportion des femmes ayant eu deux grossesses ou plus était trop petite.

La méthode pas-à-pas rétrograde a été utilisée afin de sélectionner les variables confondantes. Le modèle final a été obtenu lorsqu'aucune variable n'a pu être retirée du modèle sans modifier le OR de l'utilisation de CSI de 5% ou plus. Dans le cadre de cette étude, contrairement aux études 1 et 2, nous avons établi le point de coupure à 5% ou

plus pour identifier les variables confondantes puisque plusieurs variables faisaient varier le OR de l'utilisation de CSI de 9% à 9,9%.

De plus amples informations concernant la méthodologie employée pour réaliser cette étude sont disponibles au chapitre 5 (section 5.3.).

4.9. Considérations éthiques

Pour la première étape d'échantillonnage qui consistait en l'analyse de la cohorte formée à partir du croisement des banques de données de la RAMQ, de MED-ECHO, et de l'ISQ, une autorisation de la Commission d'accès à l'information du Québec a été obtenue (dossier 06 18 22 (03 12 76, 01 08 78 et 00 1976)). Cette autorisation permettait d'utiliser la banque de données dénominalisées construite dans le cadre du programme de recherche sur l'efficacité et l'innocuité de médicaments anti-asthmatiques pendant la grossesse, aussi appelée « Asthme et Grossesse 2 » (AetG2).

Pour la deuxième phase d'échantillonnage, qui avait pour objectif de colliger les informations provenant des dossiers médicaux d'un sous-échantillon de femmes provenant de la cohorte, des autorisations de la Commission d'accès à l'information du Québec (dossier 07 04 13), des Comités d'éthiques et de Directions des services professionnels de tous les hôpitaux ont été obtenues.

CHAPITRE 5. RÉSULTATS

Les résultats de recherches des études réalisées dans le cadre de cette thèse sont présentés dans les trois articles suivant :

5.1. Article 1

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. Risk of Perinatal Mortality Associated with Asthma During Pregnancy. *Thorax* 2009;64:1001-6.

5.2. Article 2

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. A Two-Stage Sampling Study on the Risk of Perinatal Mortality associated with Asthma During Pregnancy. Soumis pour publication.

5.3. Article 3

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. Risk of Perinatal Mortality Associated with Inhaled Corticosteroids use for the Treatment of Asthma during Pregnancy. Soumis pour publication.

Marie-Claude Breton, l’auteure principale de ces trois manuscrits, confirme sa contribution originale dans la formation et la préparation de la cohorte, dans la sélection des cas et des non cas, dans la collecte des données, dans les analyses statistiques, dans l’interprétation des résultats ainsi que dans la rédaction des articles.

5.1. Article 1: Risk of Perinatal Mortality Associated With Asthma During Pregnancy

Marie-Claude Breton, PhD candidate ¹

Marie-France Beaudesne, PharmD, Associate Clinical Professor ^{1,2}

Catherine Lemièrre, MD, MSc, Respiratory Specialist²

Éveline Rey, MD, MSc, Associate Professor³

Amélie Forget, MSc, Research assistant ²

Lucie Blais, PhD, Associate professor²

¹Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

² Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Gouin West blvd, J-3215, Montréal, Québec, Canada, H4J 1C5

³ Obstetric and Gynecology Department , CHU Ste-Justine, 3175 chemin de la Côte-Ste-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1C5

L'article a été publié dans le journal Thorax 2009 feb;64:1001-6

Cette étude a été financée par les Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) et les Institut de Recherche en Santé du Canada (IRSC)

5.1.1. Abstract

Background: Thirteen studies investigating the association between asthma during pregnancy and perinatal mortality reported generally no increased risk. Most of these studies should be interpreted with caution because they were limited in terms of statistical power. A study was therefore undertaken to evaluate whether maternal asthma during pregnancy increases the risk of perinatal mortality.

Methods: Through three administrative databases from Québec (Canada), a cohort of women with and without asthma who had at least one pregnancy between 1990 and 2002 was formed. Perinatal mortality was identified by diagnostic codes. The adjusted odds ratio (OR) of perinatal mortality in women with and without asthma was compared using Generalised Estimation Equation (GEE) models. The first model included all potential confounders (except small for gestational age (SGA)), the second model excluded birth weight, gestational age at birth and SGA and the third model excluded birth weight, gestational age at birth but included only SGA. This analysis was also stratified for birth weight and gestational age at birth.

Results: The cohort was formed of 13 100 and 28 042 single pregnancies in women with and without asthma. The crude OR of perinatal mortality was 1.35 (95% CI 1.08 to 1.67), which decreased to 0.93 (95% CI 0.75 to 1.17) after adjustment for birth weight and gestational age at birth. Women with asthma had a higher rate of low birth weight babies and preterm delivery than those without asthma.

Conclusion: The increased risk of low birth weight babies and premature delivery in women with asthma may partly explain the association between maternal asthma and the increased risk of perinatal mortality.

5.1.2. Introduction

Asthma is considered the most prevalent medical condition to complicate pregnancy (1). Around 4–8% of pregnancies are complicated by asthma (1). Most studies that have evaluated the effect of maternal asthma on perinatal mortality suggest that it does not significantly increase the risk, (2–12) but Gordon et al. (13) reported a statistically significant increased risk of perinatal mortality among 273 women with asthma compared with 30 861 non-asthmatic women (5.9% vs 3.2%, $p=0.05$). It is worth noting, however, that the conclusion of this study was based on crude estimates. The risk of stillbirth (2;8;14–21) and neonatal mortality (2;8;14-17;20) associated with maternal asthma has been evaluated in several studies but no statistically significant increased risk was reported, except in the study by Bahna et al. (2). Moreover, most of the negative studies should be interpreted with caution owing to small sample size and lack of power (3–11) that limits the capacity of the studies to conclude the absence of an association with a reasonable degree of certainty. Among the negative studies, Tata et al. (21) were the only authors who performed a study with a power of $> 80\%$ to detect the observed relative risk.

In order to better quantify the association between maternal asthma and perinatal mortality, we conducted a large cohort study of 41 142 pregnancies in women with and without asthma using the health administrative databases of the Canadian province of Québec.

5.1.3. Methods

5.2.3.1. Source of Data

Our cohort of pregnancies was constructed through the linkage of three health administrative databases from Québec, Canada. The administrative database of the Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) provides information related to the medical services dispensed to all residents of Québec as well as information related to medication prescriptions filled at community pharmacies for those residents who are covered by the Quebec's Public Prescription Drug Insurance Plan, which represents

approximately 43% of the population. The MED-ECHO database contains information on all hospital admissions in Québec. Administered by the Institut de la statistique du Québec (ISQ), the Fichier des événements démographiques provides information on all births and perinatal deaths.

5.2.3.2. Study Population

We constructed a cohort formed of singleton pregnancies of all women with asthma and a 33% random sample of women without asthma who had at least one delivery (live birth or stillbirth) between 1990 and 2002, were covered by the Quebec's Public Prescription Drug Insurance Plan for at least 1 year before conception and during pregnancy, and were aged 13–50 years at conception. Pregnancies were identified using diagnostic and act codes related to prenatal care, pregnancy complications and delivery care. The calendar date of the conception, the first day of the last menstrual period, was retrospectively calculated by subtracting the gestational age from the offspring's date of birth as recorded in the MED-ECHO and RAMQ databases. These databases have been used in the past for epidemiological research in the field of asthma (22).

The main exposure was maternal asthma. A woman was considered to have asthma if she had filled at least one prescription for an asthma medication and had at least one diagnosis of asthma in accordance with the International Classification of Diseases, 9th revision (ICD-9) codes 493.0, 493.1, 493.9, 2 years before or during her pregnancy. Once a woman was identified as having asthma, her status was kept unchanged for all subsequent pregnancies. The medical diagnosis for asthma recorded in the RAMQ Medical Services database has been formally evaluated and found to be valid (23). A woman was considered to be non-asthmatic if she filled no prescription for an asthma medication between 1988 and 2002 and had no diagnosis for asthma during the entire follow-up period.

5.1.3.3. Definition of Outcomes

Perinatal mortality included stillbirth and neonatal mortality. Stillbirth was defined as fetal loss beyond 20 weeks of gestation or, if the gestational age is unknown, a birth weight of >500 g which corresponds to 22 weeks of gestation in a normally developing fetus. Stillbirths were identified with ICD-9 codes 656.4, V27.1, V27.3, V27.4, V27.6, V27.7, V32, V35, V36 recorded in the RAMQ, MED-ECHO or death certificate databases. Neonatal mortality was defined as the death of a liveborn neonate within the first 29 days of life. Deaths occurring within the first 29 days of life were identified from the ISQ or RAMQ databases.

5.1.3.4. Potential Confounding Variables

Three categories of variables identified in the literature — including maternal characteristics, pregnancy-related variables and fetal characteristics — were considered as potential confounders. Maternal characteristics included the age at conception (<18 years, 18–34 years, >35 years), receiving benefits from Quebec's Social Assistance Program during the pregnancy (yes/no) and the level of education during the pregnancy (≤ 11 years >12 years, missing values). The pregnancy-related variables included parity (first/second or more pregnancy), pregnancy induced hypertension (PIH) (yes/no), diabetes mellitus (yes/no), gestational diabetes (yes/no), placental abruption (yes/no) and infection of amniotic cavity (yes/no). Using specific algorithms that we developed for each condition, PIH, gestational diabetes and diabetes mellitus were identified based upon either a diagnosis or a filled prescription for a related medication as recorded in the RAMQ or MED-ECHO databases 1 year before or during the pregnancy. These variables have been defined previously (24) and the algorithms are available on request. Fetal characteristics included cord around the neck (yes/no) based on a diagnosis recorded in the RAMQ or MEDECHO databases, as well as birth weight (≤ 2500 g/>2500 g), gestational age at birth (<37 weeks/ ≥ 37 weeks) and small for gestational age (SGA) (yes/no). Algorithms to measure birth weight and gestational age at birth from the data available in the MED-ECHO and ISQ databases have been developed and found to be highly valid when compared with data recorded in the mother's medical chart (25).

5.1.3.5. Statistical Analysis

To compare the risk of perinatal mortality between women with and without asthma, Generalised Estimation Equation (GEE) models with a logistic link were used and potential confounders were included in the models. GEE models were used to estimate the correlation between pregnancies from the same women and to provide valid variance estimates. Seven models were used: (1) a crude model including only the maternal asthma variable (main exposure); (2) a full and a reduced model including the maternal asthma variable and considering all potential confounding variables except SGA; (3) a full and a reduced model including the maternal asthma variable and considering all potential confounding variables except birth weight, gestational age at birth and SGA; (4) a full and a reduced model including the maternal asthma variable and considering all potential confounding variables except birth weight and gestational age.

Since maternal asthma has been found to increase the risk of having a low birth weight baby, (2;5;17) premature delivery (2;17;26) and perinatal death, (27;28) we performed a stratified analysis to further investigate the role of these variables in the causal pathway between maternal asthma and perinatal mortality. The association between maternal asthma and perinatal mortality was therefore separately studied in women who had a baby with a birth weight ≤ 2500 g or born before the 37th week of gestation and in women who had a baby with a birth weight > 2500 g and born at 37 weeks of gestation or more. These analyses were adjusted for all potential confounding variables listed above except SGA.

A backward selection strategy was used to select the set of confounders. This strategy consists of eliminating one by one the variables that do not act as confounders in the model, starting with all potential confounding variables in the model. When a variable was excluded from the model and the odds ratio of asthma changed by more than 10%, we considered it to be a confounder and it was reintroduced into the model. The final model was obtained when no variable could be removed from the model without modifying the odds ratio of maternal asthma by 10% or more. Analyses were performed using SAS Version 9.

5.1.4. Results

The cohort was formed of 41 142 singleton pregnancies, 13 100 in women with asthma and 28 042 in women without asthma. The rates of stillbirth and perinatal mortality in women with asthma were 0.56% and 1.04%, respectively, compared with 0.47% and 0.77% in women without asthma.

The characteristics of the pregnant women with and without asthma included in the cohort are shown in table 1. The unit of analysis is the pregnancy, since 23% of the women contributed more than one pregnancy in the analysis. Women with asthma were more likely to have a low birth weight baby and a preterm delivery than those without asthma. Table 1 also shows the prevalence of perinatal mortality as a function of each covariable: women who had a placental abruption, an infection of the amniotic cavity, a low birth weight baby and a premature delivery had a greater risk of perinatal mortality.

The results of the GEE models that were used to investigate the risk of perinatal mortality between women with and without asthma, including all potential confounding variables except SGA, are shown in table 2. A statistically significant crude increased risk of perinatal mortality was observed among women with asthma compared with those without asthma (OR 1.35 (95% CI 1.08 to 1.67)). After adjusting for all potential confounders, the OR decreased to 0.93 (95% CI 0.75 to 1.17). The reduced model revealed that only birth weight and gestational age at birth acted as confounders in the association between asthma and perinatal mortality. It is also worth noting that low birth weight and preterm birth were found to be very strong crude predictors of perinatal mortality with significant ORs of 34.8 and 30.6, but these ORs reduced to 9.11 and 7.07, respectively, after adjusting for maternal asthma. On the other hand, the full and the reduced models excluding birth weight, gestational age at birth and SGA showed that women with asthma tended to be more at risk of perinatal mortality than women without asthma (adjusted OR 1.25 (95% CI 0.98 to 1.58) in the full model and adjusted OR 1.30 (95% CI 1.05 to 1.57) in the reduced model). The reduced model showed that only placental abruption (OR 7.24) acted as a confounder. Similar results were found in the full and reduced models including SGA as a potential confounder while excluding birth

weight and gestational age at birth (OR for maternal asthma 1.17 (95% CI 0.91 to 1.59) in the full model and 1.22 (95% CI 0.98 to 1.53) in the reduced model). Only SGA (OR 2.21) and placental abruption (OR 7.41) were found to act as confounders in this reduced model.

The results of the stratified analysis are shown in table 3. In the first stratum formed of normal weight (>2500 g) and term babies (≥ 37 weeks) there were 11 283 and 25 552 pregnancies in women with and without asthma, respectively. In this stratum, after adjustment for all potential confounders, women with asthma were not found to be at increased risk of perinatal mortality (OR 0.97 (95% CI 0.74 to 1.29)) compared with women without asthma. In the second stratum formed of babies with a birth weight ≤ 2500 g or born before the 37th week of gestation, there were 1817 and 2490 pregnancies in women with and without asthma, respectively. In this stratum, asthma was also not found to be associated with an increased risk of perinatal mortality (OR 0.94 (95% CI 0.73 to 1.22)).

5.1.5. Discussion

In this study we observed a crude significant increased risk of perinatal mortality of 35% among women with asthma compared with women without asthma that did not remain after adjustment for birth weight and gestational age at birth. However, models excluding these variables or adjusted for SGA revealed that women with asthma tended to be more at risk of perinatal mortality than those without asthma. A stratified analysis showed that, among normal weight and term babies, maternal asthma during pregnancy did not increase the risk of perinatal death. Moreover, the proportions of low birth weight and preterm babies were higher in women with asthma than in those without asthma, and birth weight and gestational age at birth were very strong predictors of perinatal mortality. These results suggest that birth weight and gestational age at birth are likely to be in the causal pathway between asthma and perinatal mortality.

Twenty previously published studies investigated the association between maternal asthma and stillbirth, neonatal mortality and/or perinatal mortality (2–21). A significant

increased risk of neonatal mortality and perinatal mortality in women with asthma was reported in only two studies, (2;13) but 10 of the studies (2; 6; 9; 10; 12–16 19) reported only crude estimates. Gordon et al. (13) were the only authors to report a statistically significant increased risk of perinatal mortality among 273 (5.9%) women with asthma compared with 30 861 (3.2%) non-asthmatic women ($p<0.05$), and only Bahna et al. (2) observed a significantly higher rate of neonatal mortality among 381 women with asthma compared with 112 530 women with no recorded disease before and during pregnancy ($p<0.05$). These studies were performed in 1970 and 1972 at a time when neonatal intensive care was probably less sophisticated and fetal surveillance less intensive, explaining the high observed rate of perinatal mortality. Nevertheless, the crude relative risk estimate of perinatal mortality (1.84) is comparable to the crude OR of perinatal mortality (1.35) found in our study, both of them being statistically significant.

Ten of these 20 studies (3–5;7;8;11;17;18;20;21) reported estimates that were adjusted or matched for one or several confounding variables such as maternal age, body mass index (BMI) before pregnancy, parity, multiple pregnancy, smoking status, year of delivery, gestational diabetes, pre-existing diabetes, pre-existing hypertension, rupture of membrane and infection of amniotic cavity, and none of them found a significant increased risk of stillbirth, neonatal mortality or perinatal mortality. The largest of these studies (21) found that the risk of stillbirth was similar in 37 585 pregnancies in women with asthma as in 243 434 pregnancies in women without asthma after adjusting for maternal age, smoking status and BMI before pregnancy, year of birth, multiple pregnancy and sex of child (OR 1.04). None of these studies adjusted their results for birth weight or gestational age at birth. Women with asthma during pregnancy have been found to be more at risk of having babies of low birth weight, (2;17) premature deliveries (2;17;26) and placental abruption (26). Moreover, asthma exacerbations requiring hospitalization during pregnancy, maternal asthma symptoms and poor asthma control have been associated with an increased risk of low birth weight babies, (7) SGA babies (15) and fetal growth restriction (29). In addition, these adverse perinatal and pregnancy outcomes have been found to increase the risk of perinatal mortality (27;28;30).

Biological mechanisms could explain the relationship between maternal asthma and low birth weight and preterm babies. Fetal hypoxia (possibly due to poor asthma control) has been suggested as a mechanism for the association between asthma and intrauterine growth restriction (17). A hypoxic process at the maternal/fetal interface related to maternal asthma was also proposed to lead to placental abruption (31). Moreover, increased inflammatory cytokines and increased smooth muscle reactivity found in subjects with asthma may be associated with premature delivery (9). These data and those of Gordon et al. (13) on the association between severe asthma and perinatal mortality suggest that adequate control of asthma during pregnancy could reduce the risk of having low birth weight and preterm babies and, as a consequence, might reduce the risk of perinatal deaths in infants of women with asthma.

Our crude OR showed an increased risk of perinatal mortality among women with asthma, but our OR adjusted for birth weight and gestational age at birth and the ORs found in the stratified analysis showed no impact of maternal asthma during pregnancy on perinatal mortality. Indeed, in the stratified analysis we found no increased risk of perinatal mortality associated with asthma among normal weight and term babies and among low birth weight or preterm babies. The fact that there was a crude effect of asthma on perinatal mortality, that the effect vanished after adjusting for birth weight and gestational age at birth, that there is a higher prevalence of low birth weight and preterm babies among women with asthma, that birth weight and gestational age at birth are very strong predictors of perinatal mortality and that there was no effect of asthma on normal weight and term babies suggest that asthma mainly increases the risk of perinatal mortality through lowering the weight of the baby and increasing the risk of a preterm delivery.

This study has several strengths. Using the administrative databases of Quebec presents certain advantages since they provided a large sample size of pregnant women with and without asthma, as well as the possibility of adjusting the risk estimates for a wide variety of potential confounders. Moreover, the information recorded in the administrative databases is prospectively collected, independent of the outcome. In

addition, the diagnoses recorded in the RAMQ databases for the identification of patients with asthma are physician-based and have been shown to be valid (23).

However, this study has a few limitations that should be kept in mind when interpreting the results. Some maternal characteristics are not available in the databases, such as cigarette smoking and obesity. Studies have found that maternal smoking is associated with an increased risk of perinatal mortality, (32) and women with asthma might be more likely to smoke than those without asthma (8;11). Not adjusting for smoking could therefore result in unadjusted confounding. However, it is expected that a large part of the impact of cigarette smoking would be captured by the variables birth weight, gestational age at birth and placental abruption that are included in our model. Indeed, the increased risk of stillbirth and perinatal mortality among smoking mothers is generally explained by fetal growth restriction, very early delivery and placenta abruption (32;33). Maternal smoking is associated with fetal hypoxia due to the reduction of the uteroplacental blood flow, and the increase in vascular resistance may partly explain the association between smoking and reduced fetal growth and also may contribute to the increased risk of placental abruption (34).

Obesity might act as a confounder in the association between maternal asthma and perinatal mortality since obesity has been found to be more prevalent in women with asthma than in those without asthma, (35) and obesity has been associated with an increased risk of stillbirth (36). Not adjusting for obesity in our study might have overestimated the impact of asthma on perinatal mortality.

In addition, the RAMQ databases provide medication information only for welfare recipients and residents who are covered by Quebec's Public Prescription Drug Insurance Plan; residents who are covered by a private drug insurance plan are excluded. This led to a sample that was under-represented by women with a high socioeconomic status. Socioeconomic status has been associated with an increased risk of perinatal mortality (37). Thus, generalization of our results may be limited to women of lower socioeconomic status. In conclusion, the increased risk of a low birth weight baby and

premature delivery among women with asthma may partly explain the association between maternal asthma and the increased risk of perinatal mortality.

5.1.6. References

1. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol* 2003;13:317–24.
2. Bahna SL, Bjerkedal T. The course and outcome of pregnancy in women with bronchial asthma. *Acta Allergol* 1972;27:397–406.
3. Stenius-Aarniala B, Piirila P, Teramo K. Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988;43:12–8.
4. Stenius-Aarniala B, Riikonen S, Teramo K. Slow-release theophylline in pregnant asthmatics. *Chest* 1995;107:642–7; published erratum appears in *Chest* 1996;109:1668.
5. Lao TT, Huengsburg M. Labour and delivery in mothers with asthma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;35:183–90.
6. Mabie WC, Barton JR, Wasserstrum N, et al. Clinical observations on asthma in pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1992;1:45–50.
7. Jana N, Vasishta K, Saha SC, et al. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol* 1995;21:227–32.
8. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1170–4.
9. Dombrowski M, Schatz M, Wise R, et al. Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:5–12.
10. Sheiner E, Mazor M, Levy A, et al. Pregnancy outcome of asthmatic patients: a population-based study. *J Matern Fetal Neonat Med* 2005;18:237–40.
11. Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, et al. The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:686–95.
12. Sobande AA, Archibong EI, Akinola SE. Pregnancy outcome in asthmatic patients from high altitudes. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77:117–21.
13. Gordon M, Niswander KR, Berendes H, et al. Fetal morbidity following potentially anoxigenic obstetric conditions. VII. Bronchial asthma. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:421–9.

14. Greenberger PA, Patterson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983;98:478–80.
15. Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:349–53.
16. Greenberger PA, Patterson R. The outcome of pregnancy complicated by severe asthma. *Allergy Proc* 1988;9:539–43.
17. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy—a population based study. *Eur J Epidemiol* 2000;16:167–71.
18. Wen SW, Demissie K, Liu S. Adverse outcomes in pregnancies of asthmatic women: results from a Canadian population. *Ann Epidemiol* 2001;11:7–12.
19. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:736–42.
20. Kallen B, Otterblad OP. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 2. Infant characteristics excluding congenital malformations. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:375–81.
21. Tata L, Lewis S, McKeever T, et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:991–7.
22. Blais L, Beauchesne MF, Rey E, et al. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax* 2007;62:320–8.
23. Blais L, Lemièrre C, Menzies D, et al. Validity of asthma diagnoses recorded in the Medical Services database of Quebec. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;15:245–52.
24. Martel MJ, Rey É, Beauchesne MF, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:230–3.
25. Vilain A, Otis S, Forget A, et al. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:345–53.

26. Liu S, Wen SW, Demissie K, et al. Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:90–6.
27. Wilcox AJ, Skjaerven R. Birth weight and perinatal mortality: the effect of gestational age. *Am J Public Health* 1992;82:378–82.
28. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, et al. Morbidity and mortality among very-lowbirth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(1 Pt 1):198–206.
29. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, et al. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003;102:739–52.
30. Morrison JC. Preterm birth: a puzzle worth solving. *Obstet Gynecol* 1990;76(1 Suppl):5–12S.
31. Getahun D, Ananth CV, Peltier MR, et al. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with placental abruption. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1180–4.
32. Meyer M, Jonas B, Tonascia J. Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1976;103:464–76.
33. Raymond EG, Cnattingius S, Kiely JL. Effects of maternal age, parity, and smoking on the risk of stillbirth. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:301–6.
34. Kramer MS, Usher RH, Pollack R, et al. Etiologic determinants of abruptio placentae. *Obstet Gynecol* 1997;89:221–6.
35. Hendler I, Schatz M, Momirova V, et al. Association of obesity with pulmonary and nonpulmonary complications of pregnancy in asthmatic women. *Obstet Gynecol* 2006;108:77–82.
36. Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, et al. Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish national birth cohort. *Obstet Gynecol* 2005;106:250–9.
37. Devlieger H, Martens G, Bekaert A. Social inequalities in perinatal and infant mortality in the northern region of Belgium (the Flanders). *Eur J Public Health* 2005;15:15–9.

Table 1: Characteristics of asthmatic and non-asthmatic pregnant women

	Asthmatic women		Non-asthmatic women	
	Pregnancies (n= 13 100)	Perinatal deaths (n=136)	Pregnancies (n=28 042)	Perinatal deaths (n=217)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Maternal characteristics				
Age				
< 18	881 (6.7)	9 (1.0)	994 (3.6)	9 (0.9)
18-34	11 411 (87.1)	117 (1.0)	24 353 (86.8)	173 (0.7)
≥ 35	808 (6.2)	10 (1.2)	2 695 (9.6)	35 (1.3)
Social assistance				
yes	10 420 (79.5)	113 (1.1)	16 091 (57.4)	136 (0.9)
no	2 680 (20.5)	23 (0.9)	11 951 (42.6)	81 (0.7)
Level of education				
≤ 11	7 795 (59.5)	66 (0.9)	11 816 (42.2)	85 (0.7)
≥ 12	4 336 (33.1)	23 (0.6)	13 925 (49.6)	59 (0.6)
Missing	969 (7.4)	-	2 301 (8.2)	-
Pregnancy-related variables				
Parity				
1 st	4 190 (32.2)	34 (0.8)	9 620 (34.6)	65 (0.7)
≥ 2	8 843 (67.9)	86 (1.0)	18 168 (65.4)	132 (0.7)
PIH				
yes	845 (6.4)	13 (1.5)	1 440 (5.1)	11 (0.8)
no	12 255 (93.6)	123 (1.0)	26 602 (94.9)	206 (0.8)
Diabetes mellitus				
yes	309 (2.4)	5 (1.6)	368 (1.3)	6 (1.6)
no	12 790 (97.6)	130 (1.0)	27 670 (98.7)	207 (0.8)
Gestational diabetes				
yes	1 008 (7.7)	11 (1.1)	1 899 (6.8)	9 (0.5)
no	12 091 (92.3)	124 (1.0)	26 139 (93.2)	204 (0.8)
Placental abruption				
yes	486 (3.7)	28 (5.8)	844 (3.0)	39 (4.6)
no	12 614 (96.3)	108 (0.9)	27 198 (97.0)	178 (0.7)

	Asthmatic women		Non-asthmatic women	
	Pregnancies (n= 13 100)	Perinatal deaths (n=136)	Pregnancies (n=28 042)	Perinatal deaths (n=217)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Infection of amniotic cavity				
yes	608 (4.6)	18 (3.0)	1 407 (5.0)	38 (2.7)
no	12 492 (95.4)	118 (0.9)	26 635 (95.0)	179 (0.7)
Fetal characteristics				
Cord around neck				
yes	2 202 (16.8)	14 (0.6)	4 990 (17.8)	34 (0.7)
no	10 898 (83.2)	122 (1.1)	23 052 (82.2)	183 (0.8)
Birth weight				
≤2500g	1 211 (9.2)	97 (8.0)	1 599 (5.7)	150 (9.4)
>2500g	11 889 (90.8)	39 (0.3)	26 443 (94.3)	67 (0.3)
Gestational age at birth				
< 37	1 359 (10.4)	104 (7.7)	1 887 (6.7)	146 (7.7)
≥ 37	11 741 (89.6)	32 (0.3)	26 155 (93.3)	71 (0.3)
SGA				
yes	1 888 (14.4)	27 (1.4)	2 954 (10.5)	52 (1.8)
no	11 140 (85.0)	102 (0.9)	24 876 (88.7)	155 (0.6)

PIH, pregnancy-induced hypertension; SGA, small for gestational age

Table 2: Crude and adjusted odds ratio of perinatal mortality comparing asthmatic and non-asthmatic women for the complete and the final model (n=41 142)

	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR for all covariates (95 % CI)	Adjusted OR for confounders only (95 % CI)
Asthma yes/no	1.35 (1.08-1.67)	0.95 (0.74-1.22)	0.93 (0.75-1.17)
Age			φ
< 18	1.19 (0.73-1.91)	0.91 (0.49-1.69)	
18-34	Reference (-)	Reference (-)	φ
≥ 35	1.59 (1.16-2.18)	1.40 (0.97-2.01)	
Social assistance yes/no	1.32 (1.05-1.67)	0.80 (0.60-1.06)	φ
Level of education			
≤ 11	1.25 (0.98-1.59)	0.95 (0.72-1.26)	
≥ 12	Reference (-)	Reference (-)	φ
Missing	4.49 (3.39-5.95)	2.44 (1.73-3.45)	
Parity			
1 st	Reference (-)	Reference (-)	φ
≥ 2	1.13 (0.89-1.43)	1.12 (0.86-1.47)	
PIH yes/no	1.24 (0.82-1.89)	0.53 (0.32-0.87)	
Diabetes mellitus yes/no	1.97 (1.07-3.60)	1.58 (0.79-3.18)	φ
Gestational diabetes yes/no	0.80 (0.51-1.26)	0.72 (0.43-1.21)	φ
Placental abruption yes/no	7.33 (5.59-9.62)	1.75 (1.28-2.40)	φ
Infection of amniotic cavity yes/no	3.74 (2.80-4.99)	1.92 (1.37-2.68)	φ
Cord around neck yes/no	0.74 (0.55-1.01)	0.86 (0.61-1.21)	φ
Birth weight ≤2500g/>2500g	34.75 (27.58-43.79)	10.55 (7.40-15.15)	9.11 (6.61-15.55)
Gestational age at birth < 37/≥ 37 weeks	30.62 (24.27-38.63)	6.24 (4.37-8.90)	7.07 (5.12-9.77)

PIH, pregnancy induced hypertension
 φ Not a confounder variable

Table 3: Crude rate of perinatal mortality, crude and adjusted odds ratio of perinatal mortality comparing asthmatic and non-asthmatic women in strata defined by birth weight and gestational age at birth

	Asthmatic women		Non-asthmatic women		Crude OR (95 % CI)	Adjusted OR (95 % CI)
	No of pregnancies	No of perinatal deaths (%)	No of pregnancies	No of perinatal deaths (%)		
Babies with a birth weight >2500g and gestational age at birth ≥ 37	11 283	27 (0.2 %)	25 552	51 (0.2%)	1.20 (0.75-1.91)	0.97 (0.74-1.29)
Babies with a birth weight ≤ 2500 g or gestational age at birth < 37	1 817	109 (6.0 %)	2 490	166 (6.7%)	0.89 (0.70-1.15)	0.94 (0.73-1.21)

5.2. Article 2: A Two-Stage Sampling Study on the Risk of Perinatal Mortality associated with Asthma During Pregnancy

Marie-Claude Breton, PhD candidate ¹

Marie-France Beaudesne, PharmD, Associate Clinical Professor ^{1,2}

Catherine Lemièrre, MD, MSc, Respiratory Specialist²

Éveline Rey, MD, MSc, Associate Professor³

Amélie Forget, MSc, Research assistant ²

Lucie Blais, PhD, Associate professor²

¹Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

² Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Gouin West blvd, J-3215, Montréal, Québec, Canada, H4J 1C5

³ Obstetric and Gynecology Department , CHU Ste-Justine, 3175 chemin de la Côte-Ste-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1C5

L'article 2 a été soumis pour publication. Version: mars 2010.

Cette étude a été financée par les Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) et les Institut de Recherche en Santé du Canada (IRSC)

5.2.1. Abstract

Background: The association between maternal asthma during pregnancy and perinatal mortality has been investigated in 21 studies and a significant increased risk among asthmatic women was found in four studies. However, these studies have methodological limitations such as lack of adjustment for cigarette smoking, a major risk factor for perinatal mortality.

Objective: To evaluate whether maternal asthma during pregnancy increases the risk of perinatal mortality.

Methods: From the linkage of three administrative databases from Québec (Canada), a cohort including 13 100 asthmatic and 28 042 non-asthmatic women who had at least one single pregnancy between 1990 and 2002 was constructed. We used a two-stage sampling cohort design to obtain information on cigarette smoking and other potential confounders from the medical chart of 1 247 selected mothers.

Results: In the cohort, 353 cases of perinatal mortality were identified and we were able to retrieve the medical chart of the mother for 304 cases. A crude significant increased risk of perinatal mortality of 34% among asthmatic women as compared to non-asthmatic women was showed, but the OR did not remain significant after adjustment for placental abruption and cigarette smoking (OR= 1.12 (95% CI: 0.87-1.45)).

Conclusion: The risk of perinatal mortality was not found to be significantly associated with maternal asthma, after the effect of smoking was removed.

5.2.2. Introduction

Asthma is the most prevalent chronic disorder to complicate pregnancy (1;2) affecting between 3.4 % and 12.4 % of pregnant women (2-4). Twenty-one studies investigated the effect of asthma on the risk of stillbirth (5-14), neonatal mortality (5-10;13) and/or perinatal mortality (5;9;13;15-25). Four of these 21 studies reported a significant increased risk of stillbirth, neonatal mortality and/or perinatal mortality (5;13;24;25) and 17 studies found no increased risk for all of these outcomes (6-12;14-23). Cigarette smoking is considered as an important potential confounder in the association between maternal asthma and the risk of perinatal mortality (26). However, among the four positive studies only one reported estimates that were adjusted for cigarette smoking (13). Indeed, after adjustment for cigarette smoking, a significant 52% increased risk of perinatal mortality was reported among asthmatic women who used three or more asthma medications in early pregnancy as compared to the general population (13). Among the 17 negative studies only four studies provided measures of association adjusted for cigarette smoking (9;10;14;22). However, three of these four negative studies were under powered (9;10;22).

We recently reported a 30 % significant increased risk of perinatal mortality among 13 100 asthmatic pregnant women compared to 28 142 non-asthmatic pregnant women, based on data obtained from the linkage of three health administrative databases of Québec (Canada) (25). However, these observations were not adjusted or matched for cigarette smoking during pregnancy because this information was not recorded in the administrative databases. Recognizing the role that smoking might play in this association, we performed a new study in which data on cigarette smoking and other potential confounders were retrieved from the mother's medical chart and linked to the database cohort to better quantify the effect of maternal asthma on the risk of perinatal mortality.

5.2.3. Methods

5.3.3.1. Study Design

The design of this study was a two stage-sampling cohort (figure 1) (27). The description of the methods for the first stage of sampling has been previously described and will be briefly reviewed (25). A cohort of 41 142 singleton pregnancies from asthmatic women (13 100) and non-asthmatic women (28 042) aged between 13 and 50 years at the beginning of pregnancy, who had at least one delivery – live birth or stillbirth – between 1990 and 2002 and covered by the Quebec’s Public Prescription Drug Insurance Plan for at least one year before and during pregnancy have been formed through the linkage of three administrative databases from Québec, Canada (25). Specifically, the database of the *Régie de l’assurance-maladie du Québec* (RAMQ) providing medical services and pharmacy claims data, the MED-ECHO hospital database and the birth and death registries administered by the *Institut de la statistique du Québec* (ISQ) were linked.

For the second stage of sampling, we used the medical chart of a sample of women included in the cohort to collect information on important potential confounding variables not recorded in the administrative databases, such as cigarette smoking, use of illicit drugs and history of stillbirth. These variables are routinely recorded in the medical chart during prenatal visits or at delivery. With the cohort constructed from the linkage of the databases we identified the main exposure (asthma) and the outcome (perinatal deaths) and displayed the frequencies in a 3 by 2 table that contained all the 41 142 pregnancies (figure 1). The 3 rows represented non asthmatic women, asthmatic women who did not use inhaled corticosteroids (ICS) during pregnancy, and asthmatic women who used ICS during pregnancy. At the second stage of sampling, we sampled from this 3*2 table the mothers from whom we collected confounding variables in the medical chart. Sampling fractions were based on cell frequencies and a computer program was used to generate sampling within each cell. Three of the cells (cases of perinatal mortality) were selected at 100%, while only samples of the other cells were selected (3 non-cases per case matched for the administrative region of residence of the

mother, the use of ICS during pregnancy and year of birth of the baby). Please see figure 1 for more details.

A power calculation was performed prior to the beginning of the study to estimate the sample size needed. With a ratio of 3 non cases for each case and an alpha error of 5%, we had a statistical power of 81 % to detect a relative risk of perinatal mortality of 1.5 comparing asthmatic women to non asthmatic women.

For the selected pregnancies, the RAMQ provided us the name of the hospital in which the mother gave birth and provided to the Medical Records Department of the hospital the insurance number of the mother and the date of birth of the baby. The data collection in the medical chart of the mother was performed by medical archivists, a research nurse or M-C Breton and data were recorded on a paper data collection form. A double-entry of the information collected in the medical chart was carried out in two Microsoft Access databases. The two databases were compared to identify and correct data entry errors.

An authorization was obtained from the Commission d'Accès à l'information du Québec prior to retrieving information from medical charts and for linking the information from the RAMQ, MED-ÉCHO, the ISQ and medical charts. Moreover, this research project was firstly approved by the ethics committee and the Direction of Professional Services of the l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and then by all other hospital centers involved.

5.3.3.2. Main Exposure

The main exposure was maternal asthma. A woman was considered as an asthmatic if she filled at least one prescription for an asthma medication and had at least one diagnosis of asthma (International Classification of Diseases, 9th revision (ICD-9) codes 493.0, 493.1, 493.9) either two years before or during pregnancy. Once a woman was identified as having asthma, her status was kept unchanged for all subsequent pregnancies. The medical diagnoses for asthma recorded in the RAMQ Medical

Services database have been formally evaluated and found to be valid (27). A woman was considered as non-asthmatic if she filled no prescription for an asthma medication and had no asthma diagnosis between 1988 and 2002.

5.3.3.3. Perinatal Mortality

Perinatal mortality included stillbirth and neonatal mortality. Stillbirth was defined as foetal loss beyond 20 weeks of gestation or when birth weight was of 500 g or more. Stillbirths were identified from the death registry or with ICD-9 codes 656.4, V27.1, V27.3, V27.4, V27.6, V27.7, V32, V35, V36 recorded in the RAMQ and/or MED-ECHO databases. Neonatal mortality was defined as the death of a liveborn neonate within the first 29 days of life. Deaths occurring within the first 29 days of life were identified from the death registry or the RAMQ database.

5.3.3.4. Potential Confounding Variables

Retrieved from the administrative databases (first stage of sampling)

The variables considered as potential confounders were risk factors of perinatal mortality identified in the literature. Two categories of variables retrieved from the administrative databases were considered as potential confounders. Maternal characteristics included the age at the beginning of pregnancy, receiving social assistance during pregnancy and the level of education attained during the pregnancy. The pregnancy related variables included parity, pregnancy induced hypertension (PIH), diabetes mellitus, gestational diabetes, placental abruption, infection of the amniotic cavity and cord around the neck.

Retrieved from the mother's medical chart (second stage of sampling)

We collected information on cigarette smoking (including women who stopped smoking) and on use of illicit drugs during pregnancy, and on the history of stillbirth in preceding pregnancies.

5.3.3.5. Statistical Analysis

To evaluate the association between asthma during pregnancy and the risk of perinatal mortality, Generalized Estimation Equations (GEE) models with logistic link were used at the first stage of sampling (to adjust for first-stage sampling confounding variables retrieved from administrative databases) since 23 % of the women contributed more than one pregnancy in the analysis. GEE models were used to take into account the correlation between pregnancies from the same woman and to provide valid variance estimates. Two models were used: 1) a model including only maternal asthma as the independent variable, providing a crude first-stage OR for the asthma/perinatal mortality association, and 2) a reduced model including maternal asthma and first-stage variables that were found to act as confounders, providing a first-stage adjusted OR for the asthma/perinatal mortality association. Confounding variables were identified using a backward selection procedure, starting with a model that included all first-stage potential confounders listed above. The reduced model was obtained when no variable can be removed from the model without modifying the odds ratio (OR) of maternal asthma by 10% or more.

We then tried to fit a GEE model with the subsample of pregnancies selected at the second-stage of sampling, but the GEE model did not converge since the proportion of women with two pregnancies or more was too small. The second-stage of sampling analysis was thus performed with only one pregnancy per women (more recent pregnancy) using logistic regression models: 1) a model including only maternal asthma as the independent variable, providing a crude second-stage sampling OR and 2) a reduced model including maternal asthma and confounding variables (including those retrieved from the administrative databases and those retrieved from the medical chart of the mother) were built, providing an adjusted second-stage OR for the asthma/perinatal mortality association. The backward selection procedure was also used to select the reduced model.

To produce the final crude and adjusted OR estimates for maternal asthma, we corrected the second-stage crude OR and adjusted OR estimates using the second-stage sampling

fractions and the crude and adjusted first-stage OR estimates following the method described by Collet et al (29). Analyses were performed with SAS version 9.

5.2.4. Results

At the first stage of sampling, the cohort was formed of 13 100 and 28 042 singleton pregnancies from 9 978 asthmatic and 22 622 non-asthmatic women, respectively. The rate of perinatal mortality was 1.04 % (n=136) among asthmatic women and 0.77% (n=217) among non-asthmatic women (25).

Figure 2 describes the selection process for the second stage of sampling in which we initially selected all cases of perinatal mortality (n=353) and 1 039 matched non cases (for 20 cases only two non cases were available) from the cohort. We were not able to retrieve the information on potential confounders from the mothers' medical chart for 41 cases of perinatal mortality and 89 non cases (missing data for all variables (n=73) or missing chart (n=57)). Since the second-stage models were fitted with only one pregnancy per women, we had to remove from the second-stage analysis an additional 8 cases of perinatal mortality and 7 non cases. The information on potential confounders retrieved from the medical chart was thus available for 90% of the pregnancies initially selected for the second-stage of sampling.

In Table 1, we present the characteristics of all asthmatic and non-asthmatic pregnant women included in the cohort (first stage of sampling). More asthmatic women were 18 years old or less, received social assistance, and had 11 years or less of education compared to non asthmatic women. Moreover, we observed that asthmatic women were more likely to have PIH, diabetes mellitus, gestational diabetes and placental abruption.

Table 2 presents the characteristics retrieved from the medical chart of the mother for the women selected at the second stage of sampling. Asthmatic women were more likely to smoke cigarette and use illicit drugs during pregnancy, and to have a previous pregnancy with a stillbirth than non-asthmatic women.

In table 3, we present the first-stage and final estimates of the ORs of perinatal mortality comparing pregnancies from asthmatic and non-asthmatic women. The final crude OR was similar to the one found at the first stage of sampling (OR= 1.34 (95% CI: 1.08-1.66)). We observed a statistically significant adjusted increased risk of perinatal mortality among asthmatic women compared to non-asthmatic women (adjusted OR =1.30 (95% CI: 1.05-1.57) at the first-stage of sampling (25). However, the final adjusted OR decreased to 1.12 (95% CI: 0.87-1.45) after adjustment for placental abruption and cigarette smoking (all other covariables did not act as confounders).

5.2.5. Discussion

Final estimates reported in this study showed a crude significant increased risk of perinatal mortality of 34% among asthmatic women as compared to non-asthmatic women, but the OR did not remain significant after adjustment for placental abruption and cigarette smoking (OR= 1.12 (95% CI: 0.87-1.45)).

Among the 21 studies on the risk of stillbirth, neonatal mortality and/or perinatal mortality among asthmatics women (5-24), only one reported a significant increased risk of perinatal mortality while adjusting for cigarette smoking (13;25) and no study adjusted for placental abruption. Indeed, Kallen et al. (13) reported a 52% significant increased risk of perinatal mortality in 1 785 asthmatic women who used three or more asthma medications in early pregnancy compared to 846 635 pregnant women from the general population (13). However, a part of this increased risk could be explained by the use of asthma medication since a significant increasing trend of perinatal mortality was found with an increased number of anti-asthmatic drugs used during pregnancy ($p=0.04$) and/or by the severity of asthma (asthmatic women who used three or more anti-asthmatic drugs had probably more severe asthma). No increased risk was found among infants whose mothers used one or two anti-asthmatic medications (OR=0.90 and OR=1.10, respectively) and these ORs were comparable to the final OR estimate observed in our study. Our study had not enough statistical power to stratify the analysis by asthma severity or lack of control, but we can not exclude the possibility that offspring of women with severe or uncontrolled asthma might have been found to be at

increased risk of perinatal mortality. Our estimate of the effect of asthma on perinatal mortality is largely based on women with mild asthma since they represent 83% of our cohort. Mild asthma corresponds to doses of ICS < 500 µg per day for patients who do not have an additional controller therapy and doses of ICS < 250 µg per day for patients who have an additional controller therapy.

On the other hand, four of the 21 studies reported non-significant OR adjusted for cigarette smoking (5;10;14;24), but these results should be interpreted with caution since three of these four studies were under powered (5;10;24). Tata et al, (14) , the only powered study, observed a non significant OR of 1.04 (95% CI: 0.86-1.24) for stillbirth, comparing 37 585 pregnancies of asthmatic women to 243 434 pregnancies of non-asthmatic women.

In our first study on this topic that was only based on the data retrieved from the administrative databases (first-stage of sampling) and that resulted in an analysis in which it was not possible to adjust for cigarette smoking, we observed a significant increased risk of perinatal mortality of 30% among asthmatic women as compared to non-asthmatic women (25). However, in the present study, after adjusting for cigarette smoking, the risk of perinatal mortality decreased to 12% and did not remain statistically significant.

A large proportion of smokers was observed among asthmatic women and this could be explained by the fact that asthmatic women tend to be more likely to smoke than non-asthmatic women (9;25) and that a large proportion of asthmatic women in our cohort had a low socio-economic status, a characteristic that is associated with high prevalence of smoking (30). We found that smoking during pregnancy was associated with a significant increased risk of perinatal mortality of 37%. Several studies found that smoking during pregnancy increased the risk of stillbirth, neonatal mortality and/or perinatal mortality of 20% to 70% (31-36). Surprisingly, the risk of perinatal mortality found among women who had missing information for smoking cigarette was higher than the risk found among women who reported smoking one cigarette or more per day.

Missing data on cigarette smoking could be encountered when women with complications during delivery were transferred to another hospital center. In such cases, only parts of the obstetrical chart of the mother are transferred to the host hospital and the information regarding cigarette smoking might not have been transferred. We can also hypothesized that the risk of perinatal mortality is higher among transferred women, which would explain the higher OR found among women with missing information on cigarette smoking.

One of the major strengths of our study is the use of a two-stage sampling design that allowed us to obtain exposure and outcome data for a large cohort of asthmatic and non-asthmatic women and data on a large number of potential confounders through the combination of data recorded in the administrative databases and the medical chart of the mother. Another strength is that 99% of the cases of perinatal mortality identified in the cohort based on information recorded in the administrative databases were confirmed by the information recorded in the mother's medical chart. In addition, asthma medications and medical diagnoses recorded in the administrative databases and used to classify pregnant woman as asthmatic or not were prospectively collected, independently of the outcome. Moreover, the physician-based diagnoses of asthma recorded in the RAMQ databases have been shown to be valid (27). Finally, by collecting the data from the medical chart to measure confounders we avoided recall bias since these data were collected before the outcome of pregnancy was known.

This study has a few limitations that should be taken into account in the interpretation of the results. Collecting data from medical charts led to missing data, but none of the retrieved variables had more than 11% of missing data. Moreover, the information obtained on maternal smoking was self-reported and we can expect an underreporting due to the known adverse perinatal outcomes associated with smoking during pregnancy (social desirability bias). If present, this bias will tend to under estimate the impact of cigarette smoking on perinatal mortality. In addition, we were not able to adjust for the mother's body mass index since the information to calculate this index was not recorded in the medical chart for several women. Since obesity has been shown to be more

prevalent among asthmatic women (37) and obesity has been reported to increase the risk of stillbirth (38), we could have over estimated the impact of asthma on perinatal mortality. Finally, the cohort was selected from the RAMQ databases which provide medication information only for welfare recipients and Quebec residents who are covered by the Public Prescription Drug Insurance Plan (residents who have private drug insurance were not included). Our study population is therefore not fully representative of the general population of Québec and the generalization of our results may be limited to women with lower socio-economic status.

In summary, the risk of perinatal mortality was not found to be significantly associated with maternal asthma after the effect of cigarette smoking was removed, explaining the results of some previous studies that reported increased risk of perinatal mortality based on estimates unadjusted for cigarette smoking. However, more research is needed to know whether or not offspring of women with severe or uncontrolled asthma are at increased risk of perinatal mortality.

5.2.6. References

1. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic women. Kaiser-Permanente Asthma and Pregnancy Study Group. *Chest* 1990 Aug;98(2):389-92.
2. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: Estimates from national health surveys. *Annals of Epidemiology* 2003 May;13(5):317-24.
3. Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998 Sep;92(3):435-40.
4. Kurinczuk JJ, Parsons DE, Dawes V, Burton PR. The relationship between asthma and smoking during pregnancy. *Women Health* 1999;29(3):31-47
5. Bahna SL, Bjerkedal T. The course and outcome of pregnancy in women with bronchial asthma. *Acta allergol* 1972 Dec;27(5):397-406.
6. Greenberger PA, Patterson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983 Apr;98(4):478-80
7. Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986 Aug;78(2):349-53.
8. Greenberger PA, Patterson R. The outcome of pregnancy complicated by severe asthma. *Allergy Proc* 1988 Sep;9(5):539-43.
9. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Apr;151(4):1170-4.
10. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy--a population based study. *Eur J Epidemiol* 2000 Feb;16(2):167-71.
11. Wen SW, Demissie K, Liu S. Adverse outcomes in pregnancies of asthmatic women: results from a Canadian population. *Ann Epidemiol* 2001 Jan;11(1):7-12
12. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003 Apr;111(4):736-42.
13. Kallen B, Otterblad OP. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 2. Infant characteristics excluding congenital malformations. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 Apr;63(4):375-81.

14. Tata L, Lewis S, McKeever T, Smith C, Doyle P, Smeeth L, et al. A Comprehensive Analysis of Adverse Obstetric and Pediatric Complications in Women with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:991-7.
15. Stenius-Aarniala B, Piirila P, Teramo K. Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988 Jan;43(1):12-8.
16. Stenius-Aarniala B, Riikonen S, Teramo K. Slow-release theophylline in pregnant asthmatics [published erratum appears in *Chest* 1996 Jun;109(6):1668]. *Chest* 1995 Mar;107(3):642-7.
17. Lao TT, Huengsborg M. Labour and delivery in mothers with asthma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990 May;35(2-3):183-90.
18. Mabie W, Barton JR, Wasserstrum N, Sibai BM. Clinical observations on asthma in pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1992;1:45-50.
19. Jana N, Vasishta K, Saha SC, Khunnu B. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol* 1995 Jun;21(3):227-32.
20. Dombrowski M, Schatz M, Wise R, Monane M, Landon M, Mabie W, et al. Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:5-12.
21. Sheiner E, Mazor M, Levy A, Wiznitzer A, Bashiri A. Pregnancy outcome of asthmatic patients: A population-based study. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2005 Oct;18(4):237-40.
22. Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, Hoffman CP, Forsythe AB, Chilingar LM, et al. The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1988 Oct;82(4):686-95.
23. Sobande AA, Archibong EI, Akinola SE. Pregnancy outcome in asthmatic patients from high altitudes. *Int J Gynaecol Obstet* 2002 May;77(2):117-21.
24. Gordon M, Niswander KR, Berendes H, Kantor AG. Fetal morbidity following potentially anoxigenic obstetric conditions. VII. Bronchial asthma. *Am J Obstet Gynecol* 1970 Feb 1;106(3):421-9.
25. Breton MC, Beauchesne MF, Lemiere C, Rey E, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009 Feb;64(2):101-6.
26. Schatz M. Is maternal asthma a life or death issue for the baby? *Thorax* 2009;64:93-5.

27. Blais L, Lemi re C, Menzies D, Berbiche D. Validity of asthma diagnoses recorded in the Medical Services database of Quebec. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2005 Dec 23;15 :245-52.
28. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Pub Hlth* 1989;79(3):340-9.
29. Collet JP, Schaubel D, Hanley J, Sharpe C, Boivin JF. Controlling confounding when studying large pharmacoepidemiologic databases: a case study of the two-stage sampling design. *Epidemiology* 1998 May;9(3):309-15.
30. Laaksonen M, Rahkonen O, Karvonen S, Lahelma E. Socioeconomic status and smoking: analysing inequalities with multiple indicators. *Eur J Public Health* 2005 Jun;15(3):262-9.
31. Meyer M, Jonas B, Tonascia J. Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1976;103:464-76.
32. Kleinman JC, Pierre MB, Madans JH, Land GH, Schramm WF. The Effects of Maternal Smoking on Fetal and Infant-Mortality. *American Journal of Epidemiology* 1988 Feb;127(2):274-82.
33. Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *British Medical Journal* 1998 May 16;316(7143):1483-7.
34. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998 Jan 15;338(3):147-52.
35. Raymond EG, Cnattingius S, Kiely JL. Effects of Maternal Age, Parity, and Smoking on the Risk of Stillbirth. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994 Apr;101(4):301-6.
36. Stephansson O, Dickman PW, Johansson AL, Cnattingius S. The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in Sweden. *International Journal of Epidemiology* 2001 Dec;30(6):1296-301.
37. Hendler I, Schatz M, Momirova V, Wise R, Landon M, Mabie W, et al. Association of obesity with pulmonary and nonpulmonary complications of pregnancy in asthmatic women. *Obstet Gynecol* 2006 Jul;108(1):77-82.
38. Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J. Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol* 2005 Aug;106(2):250-9.

Table 1: Characteristics of all Asthmatic and Non-Asthmatic Pregnant Women Included in the Cohort (first stage of sampling, n=41 142)

		Pregnancies from asthmatic women n= 13 100 n (%)	Pregnancies from non-asthmatic women n= 28 042 n (%)
Maternal characteristics			
Age	< 18	881 (6.7)	994 (3.6)
	18-34	11 411 (87.1)	24 353 (86.8)
	≥ 35	808 (6.2)	2 695 (9.6)
Social assistance		10 420 (79.5)	16 091 (57.4)
Level of education	≤ 11	7 795 (59.5)	11 816 (42.2)
	≥ 12	4 336 (33.1)	13 925 (49.6)
	missing	969 (7.4)	2 301 (8.2)
Pregnancy related variables			
1 st pregnancy		4 190 (32.2)	9 620 (34.6)
Pregnancy induced hypertension		845 (6.4)	1 440 (5.1)
Diabetes mellitus		309 (2.4)	368 (1.3)
Gestational diabetes		1 008 (7.7)	1 899 (6.8)
Placental abruption		486 (3.7)	844 (3.0)
Infection of amniotic cavity		608 (4.6)	1 407 (5.0)
Cord around neck		2 202 (16.8)	4 990 (17.8)

Table 2: Characteristics of Asthmatic and Non-Asthmatic Pregnant Women Selected at the Second Stage of Sampling (n=1 247)

		Asthmatic women n= 491 n (%)	Non-asthmatic women n=756 n (%)
Cigarette smoking during pregnancy	yes	277 (56.4)	249 (32.9)
	no	182 (37.1)	457 (60.5)
	missing	32 (6.5)	50 (6.6)
Use of illicit drug during pregnancy	yes	31 (6.3)	38 (5.0)
	no	405 (82.5)	650 (86.0)
	missing	55 (11.2)	68 (9.0)
Preceding pregnancy with stillbirth	yes	23 (4.7)	21 (2.8)
	no	434 (88.3)	681 (90.1)
	missing	34 (7.0)	54 (7.1)

Table 3. Adjusted Odds Ratio of Perinatal Mortality Comparing Asthmatic and Non-Asthmatic Women

		First stage of sampling		Final estimates	
		Crude OR (95 % CI)	Adjusted OR (95 % CI)	Crude OR (95 % CI)	Adjusted OR (95 % CI)
Asthma(yes/no)		1.35 (1.08-1.67)	1.30 (1.05-1.57)	1.34 (1.08-1.66)	1.12 (0.87-1.45)
Placental abruption (yes/no)		7.33 (5.59-9.62)	7.24 (5.52-9.50)	5.81 (3.74-9.03)	6.05 (3.87-9.45)
	yes			1.31 (1.00-1.73)	1.37 (1.03-1.83)
Cigarette smoking during pregnancy*	no	N/A	N/A	Reference	Reference
	missing			2.39 (1.47-3.87)	2.49 (1.51-4.10)

OR: odds ratio

N/A: Not available in the administrative databases for the first stage of sampling

*For 304 cases of perinatal mortality and 943 matched non cases, data on cigarette smoking were retrieved from the mothers' medical chart.

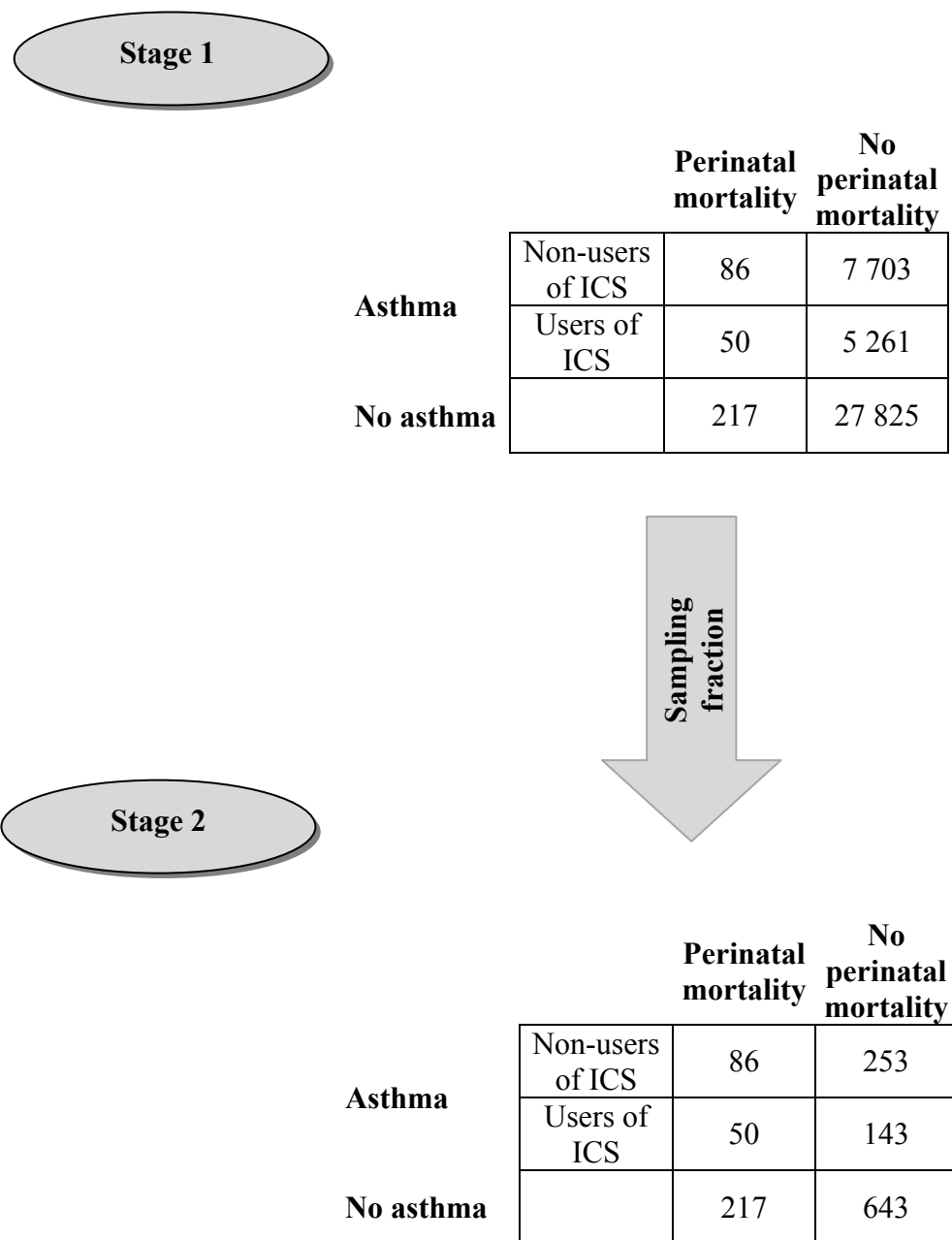


Figure 1. The Two-Stage Sampling Design.

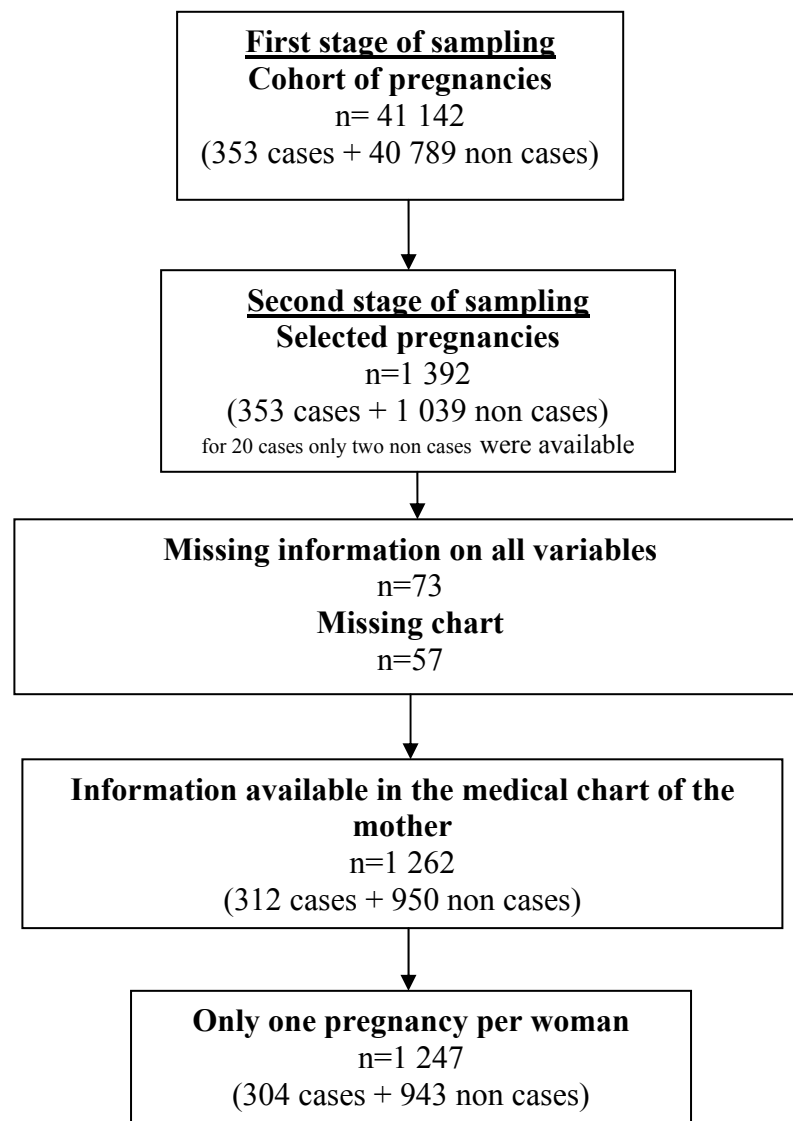


Figure 2. Selection process for the second stage of sampling.

5.3. Article 3: Risk of Perinatal Mortality Associated with Inhaled Corticosteroids use for the Treatment of Asthma during Pregnancy

Marie-Claude Breton, PhD candidate ¹

Marie-France Beauchesne, PharmD, Associate Clinical Professor ^{1,2}

Catherine Lemièrre, MD, MSc, Respiratory Specialist²

Évelyne Rey, MD, MSc, Associate Professor³

Amélie Forget, MSc, Research assistant ²

Lucie Blais, PhD, Associate professor²

¹Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

²Research Center, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, 5400 Gouin West blvd, J-3215, Montréal, Québec, Canada, H4J 1C5

³Obstetric and Gynecology Department, CHU Ste-Justine, 3175 chemin de la Côte-Ste-Catherine, Montréal, Québec, Canada, H3T 1C5

L'article 3 a été a été soumis pour publication. Version: mars 2010.

Cette étude a été financée par les Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) et les Institut de Recherche en Santé du Canada (IRSC)

5.3.1. Abstract

Background: Four studies investigating the association between inhaled corticosteroids (ICS) use during pregnancy and perinatal mortality reported no significant increased risk. These studies must be interpreted with caution because they have insufficient statistical power and a lack of adjustment for potential confounders.

Objectives: To evaluate if asthmatic women exposed to ICS during pregnancy are more at risk of perinatal mortality than asthmatic women not exposed. To estimate the risk of perinatal mortality as a function of the daily dose of ICS taken during pregnancy.

Methods: From the linkage of three administrative databases from Québec, a cohort including 13,004 single pregnancies from asthmatic women was constructed. We used a two-stage sampling cohort design to obtain information on cigarette smoking from the medical chart of 487 mothers. The final estimates of the ORs of perinatal mortality were estimated with a logistic regression model.

Results: The cohort was formed of 4,140 women who used > 0 to 250 ug/day of ICS, 1,140 women who used >250 ug/day of ICS and 7,724 nonusers of ICS during pregnancy. Women exposed to ICS (any dose) had an increased risk of perinatal mortality (OR=1.07; 95% CI: 0.70-1.61). The use of >250 ug/day of ICS was associated with a non-significant 52% increased risk of perinatal mortality (OR=1.52; 95% CI: 0.62-3.76).

Conclusion: The risk of perinatal mortality was not found to be significantly associated with ICS use during pregnancy. The lack of power might explain the non-significant increased risk of perinatal mortality observed for the higher doses of ICS.

5.3.2. Introduction

Asthma is considered the most common potentially serious medical problem to complicate pregnancy with 4% to 7% of pregnant women taking asthma medications (1-3). The most recent National Asthma Education and Prevention Program guidelines (NAEPP) (4) recommend the use of inhaled corticosteroids (ICS) for all levels of severity for pregnant women with persistent asthma. However, the use of ICS during pregnancy has raised concerns due to the lack of adequate safety data for the foetus. Consequently, physicians may be reluctant to prescribe ICS to pregnant women and some women may also be reluctant to take ICS due to fears of adverse effects on the foetus.

Although perinatal mortality (stillbirth and neonatal mortality) is one of the most dramatic complications during pregnancy for the families, only four studies investigated the association between ICS use during pregnancy and this perinatal outcome. In two recent studies, no increased risk of perinatal mortality was reported for ICS use during pregnancy (5;6). However, the conclusion of these studies was based on crude estimates. Indeed, among 2,968 women who reported using inhaled budesonide during pregnancy no increased risk of stillbirths was shown as compared to 293,948 women not using any asthma medication (boys: RR=0.3; girls: RR=1.0, $p > 0.05$) (5). In the other study (6), the rate of perinatal mortality was similar between the group of women taking beclomethasone dipropionate (n=194) and the group of women taking theophylline during pregnancy (n=190) (1.5% and 2.1% respectively, RR=0.7 (95% CI: 0.2-3.2). Moreover, Greenberger and Patterson (7;8) found that the rate of stillbirth among pregnant women exposed to beclomethasone dipropionate was lower than expected in the general population in one study (n=43) and higher than expected in another study (n=81), but no statistical analysis was performed. The results of these studies must be interpreted with caution because they have important methodological limitations such as insufficient statistical power to be able to exclude a clinically significant risk among ICS users and the absence of adjustment for potential confounding variables. The aim of our study was to evaluate whether or not asthmatic women exposed to ICS during

pregnancy are more at risk of perinatal mortality than asthmatic women not exposed to ICS and to estimate the risk of perinatal mortality as a function of the daily dose of ICS taken by the mother during pregnancy.

5.3.3. Methods

5.3.3.1. Study Design

The design of this study was a two-stage sampling cohort (9). For the first stage of sampling, a cohort of 13,004 singleton pregnancies from asthmatic women was formed from the linkage of three health administrative databases from Québec (Canada). Asthmatic women were aged between 13 and 50 years at the beginning of their pregnancy, had deliveries (live birth or stillbirth) between 1990 and 2002 and were covered by the Quebec's Public Prescription Drug Insurance Plan for at least one year before and during their pregnancy. For each of these asthmatic women, we considered a maximum of three deliveries. The administrative database of the *Régie de l'assurance-maladie du Québec* (RAMQ) provides information related to the medical services dispensed to all residents of Québec as well as information related to medication prescriptions filled at community pharmacies for those residents who are covered by the Quebec's Public Prescription Drug Insurance Plan, which represents approximately 43 % of the population (10) . The MED-ECHO database contains information on all hospital admissions in Québec. Administered by the *Institut de la statistique du Québec* (ISQ), the *birth and death registry* provides information on all births and perinatal deaths.

A woman was considered as an asthmatic if she filled at least one prescription for an asthma medication and had at least one diagnosis of asthma in accordance with the International Classification of Diseases, 9th revision, (ICD-9) – codes 493.0, 493.1, 493.9 – either two years before or during her pregnancy. Once a woman was identified as having asthma, her status was kept unchanged for all subsequent pregnancies. A formal evaluation of the medical diagnoses for asthma recorded in the RAMQ Medical Services database has been performed and the asthma diagnoses were found to be valid (9).

At the second stage of sampling, we used the medical charts of a sample of women selected from the cohort to gather information on important potential confounding variables, such as cigarette smoking and history of stillbirth, which are not recorded in the administrative databases, but routinely recorded in the medical chart during prenatal visits or at delivery. We first measured the main exposure (ICS use versus no use) and the outcome (perinatal deaths) for all the 13,004 pregnancies included in the cohort and displayed the frequencies in a 2 by 2 table (first stage of sampling). At the second stage of sampling, we sampled mothers from this 2 by 2 table; sampling fractions inversely proportional to cell frequencies to oversample small cells. Indeed, perinatal deaths were all selected and for each of them, three non cases matched for the administrative region of residence of the mother, the average daily dose of ICS taken during pregnancy (0, > 0 to $\leq 500 \mu\text{g}$ and $> 500 \mu\text{g} / \text{day}$), and the year of birth of the baby were randomly selected. For these selected pregnancies, the RAMQ provided us the name of the hospital in which the mother gave birth and provided to the Medical Records Department of the hospital the insurance number of the selected mothers and the date of birth of the babies. The data collection in the mothers' medical charts was performed by a medical archivist, a research nurse, or Marie-Claude Breton and the data were recorded on a paper data collection form. A double entry of the information collected in the medical chart was entered into two Microsoft Access databases. The two databases were compared to identify and correct data-entry errors.

An authorization was obtained from the *Commission d'Accès à l'information du Québec* prior to retrieving information from the medical charts and for linking the information from the RAMQ, MED-ÉCHO, the ISQ, and medical charts. Moreover, this research project was firstly approved by the ethics committee and the Direction of Professional Services of the l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and then, by all other hospital centers involved.

5.3.3.2. Exposure to ICS

ICS exposure (beclomethasone, budesonide, flunisolide, fluticasone, and triamcinolone) was firstly divided into two categories: asthmatic women who used ICS and asthmatic women who did not use ICS during pregnancy. We also investigated the effect of the average daily dose of ICS taken by the mother during her pregnancy. Since more than 80% of the women in our cohort had mild asthma and used either no ICS or low doses of ICS, the mean daily dose was categorized as >0 to 250 ug/day or > 250 ug/day in beclomethasone-CFC equivalent. An algorithm was developed to estimate the mean daily dose of ICS taken during pregnancy with the claims data recorded in the RAMQ database (11). This algorithm takes into account the potency of different ICS, the form of the medication, the quantity dispensed, and the prescription renewal rate. Using the equivalency table published in the Canadian asthma consensus report (12), the mean daily dose of ICS was converted into a beclomethasone-CFC equivalent. The details of the algorithm are available from the authors upon request.

5.3.3.3. Perinatal Mortality

Perinatal mortality includes stillbirths and neonatal mortalities. Stillbirth was defined as foetal loss beyond 20 weeks of gestation or when the birth weight was of 500 g or more. Stillbirths were identified from the ISQ or with ICD-9 codes 656.4, V27.1, V27.3, V27.4, V27.6, V27.7, V32, V35, V36 recorded in the RAMQ and/or MED-ECHO databases. Neonatal mortality was defined as the death of a live-born neonate within the first 29 days of life. Deaths occurring within the first 29 days of life were identified from the ISQ or RAMQ database.

5.3.3.4. Potential Confounding Variables

Retrieved from the administrative databases (first stage of sampling)

The variables considered as potential confounders were the risk factors of perinatal mortality identified in the literature. Four categories of variables retrieved from the

administrative databases were considered as potential confounders and measured for all pregnancies in the cohort.

Maternal characteristics included: the age at conception (< 18 years old, 18-34 years old, ≥ 35 years old); the receipt of social assistance during pregnancy (yes/no); and the level of education at delivery (≤ 11 years ≥ 12 years, missing values).

The pregnancy related variables included: pregnancy induced hypertension (PIH) (yes/no); diabetes mellitus (yes/no); gestational diabetes (yes/no); placental abruption (yes/no); and infections of the amniotic cavity (yes/no). Using specific algorithms that we developed for each condition, PIH, gestational diabetes and diabetes mellitus were identified based upon either a diagnosis or a filled prescription for a related medication as recorded in the RAMQ or MED-ECHO databases one year before or during the pregnancy. These variables were used in previous studies (14;15) and the algorithms are available upon request. The other variables in this category were identified using a diagnosis code recorded in the RAMQ or MED-ECHO databases.

The newborn characteristics included: cord around the neck (yes/no) based on a diagnosis recorded in the RAMQ or MED-ECHO databases; birth weight (≤ 2500 g/ >2500 g); gestational age at birth (<37 weeks/ ≥ 37 weeks); and small for gestational age (SGA) (yes/no). However, only cord around neck was considered as a potential confounding variable. Birth weight, gestational age at birth and SGA were used only to describe the characteristics of the pregnancies for those women included in the cohort. Algorithms to measure birth weight and gestational age at birth from the data available in the MED-ECHO and ISQ databases were developed and found to be highly valid when compared to the data recorded in the mother's medical chart (13).

The asthma-related variables included: intranasal corticosteroids (yes/no); oral corticosteroids (yes/no); short-acting inhaled β_2 -agonists (<3, ≥ 3 doses per week); theophylline (yes/no); other asthma therapy (long-acting β_2 -agonist or leukotriene-receptor antagonists) (yes/no); and ED visit or hospitalisation for asthma (yes/no) during pregnancy.

Retrieved from the mother's medical chart (second stage of sampling)

We collected information on cigarette smoking during pregnancy (including women who stopped smoking during pregnancy) (yes, no, missing) and the history of stillbirths in preceding pregnancies (yes, no, missing).

5.3.3.5. Statistical Analysis

Generalized Estimation Equations (GEEs) models with a logistic link were used to evaluate the association between ICS use during pregnancy and the risk of perinatal mortality. These models were used to take into account the correlation between pregnancies from the same women and to provide valid variance estimates (16). Women contributed from one to three pregnancies to the analysis.

Two first-stage models were performed to compare asthmatic women who used and those who did not use ICS during pregnancy: one providing a crude first-stage OR and a second providing an adjusted first-stage OR for the ICS/perinatal mortality association. The adjusted OR was based on a reduced model including the co-variables listed in the section on potential confounding variables retrieved from the administrative databases that were found to act as confounders or risk factors for perinatal mortality. We also tried to fit a GEEs model with the subsample of pregnancies selected at the second-stage of sampling, but the model did not converge since the proportion of women with 2 or 3 pregnancies was too small. The two final analyses (combining first and second stage data) were thus performed with only one pregnancy per women (more recent pregnancy in the cohort) using logistic regression models: one providing a crude final OR and a second providing an adjusted final OR of the ICS/perinatal mortality association. The adjusted OR was based on a reduced model including the co-variables listed in the section on potential confounding variables retrieved from the administrative databases and the medical chart that were found to act as confounders or risk factors for perinatal mortality.

Confounding variables and risk factors were identified using a backward selection procedure, starting with a model that included all potential confounders listed above (17). The reduced model was obtained when no confounding variable can be removed from the model without modifying the OR of ICS by 5% or more. The final OR estimates used were obtained by correcting the second-stage OR estimate for the second-stage sampling fractions and the first-stage OR estimate following the method described by Collet et al. (18).

Similarly, the GEEs models were used to estimate the crude and adjusted first-stage OR of perinatal mortality associated with the mean daily dose of ICS taken by the mother during pregnancy (0, > 0 to 250, >250 ug/day). Logistic regression models and the method described by Collet et al. (18) were then used to estimate the crude and adjusted final OR estimates. Analyses were performed with SAS version 9.1.3.

5.3.4. Results

At the first stage of sampling, the cohort was formed of 13,004 pregnancies from asthmatic women: 4,140 (31.8%) who used >0 to 250 ug/day of ICS; 1,140 (8.8%) who used >250 ug/day of ICS; and 7,724 (59.4%) who did not use ICS during pregnancy. The rate of perinatal mortality was 0.87% (n=36) among asthmatic women who used >0 to 250 ug/day of ICS, 1.23% (n=14) among asthmatic women who used >250 ug/day of ICS, and 1.09% (n=84) among asthmatic women who did not use ICS during pregnancy (Table I). The corresponding rates for stillbirth and neonatal mortality are shown in Table I.

In Table II, we present the characteristics of all asthmatic pregnant women included in the cohort (first stage of sampling). More asthmatic women using >250 ug/day of ICS used high doses of short-acting β_2 -agonist, oral corticosteroids, intranasal corticosteroids, theophylline, other asthma therapy, and had an ED visit or hospitalisation for asthma during pregnancy compared to the other asthmatic women.

Table III presents the distribution of the variables retrieved from the medical chart for the women selected at the second stage of sampling. Women using >250 ug/day of ICS were less likely to smoke cigarettes during pregnancy, but were more likely to have had a preceding pregnancy with a stillbirth.

In Table IV, we present the first-stage and final estimates of the ORs for perinatal mortality comparing pregnancies from asthmatic women who used ICS to asthmatic women who did not use ICS during pregnancy. The final crude OR was similar to the one found at the first stage of sampling (crude OR=0.87 (95% CI: 0.61-1.25)). Both of the adjusted first-stage (adjusted OR=0.80 (95% CI: 0.53-1.22) and final OR estimates (adjusted OR=1.07: 95% CI: 0.70-1.61) showed a non-significant association between ICS use and perinatal mortality.

In Table V, we present the analysis that focused on the dose of ICS. We observed a non-significant protective effect of the smaller doses (>0 to 250 ug/day) of ICS (first-stage and final estimates), but larger doses (>250 ug/day) of ICS were associated with a non-significant 52 % increased risk of perinatal mortality (adjusted final OR=1.52: 95% CI: 0.62-3.76).

5.3.5. Discussion

In this study, the final estimate showed no significant increased risk of perinatal mortality among asthmatic women who used ICS during pregnancy as compared to asthmatic women who did not use ICS during pregnancy (OR=1.07 (95% CI: 0.70-1.61)). A non-significant protective effect was observed among women exposed to >0 to 250 ug/day of ICS as compared to asthmatic women not exposed during pregnancy (OR=0.89 (95% CI: 0.55-1.44)). However, the use of more than 250 ug/day of ICS during pregnancy was associated with a 52% increased risk of perinatal mortality, but the association was not significant.

None of the four studies published in the literature (5-8) on this topic reported a statistically significant increased risk of perinatal mortality (stillbirth and neonatal mortality) among women who used ICS during pregnancy, but none of these studies adjusted for potential confounders or risk factors and none considered the dose of ICS. Norjavaara et al. (5) performed the largest study to date and reported no increased risk of stillbirths among 2,968 women who used inhaled budesonide during pregnancy as compared to 293,948 women not using any asthma medication (boys: RR=0.3; girls: RR=1.0, $p>0.05$). In a randomized clinical trial performed by Dombrowski et al. (6), no increased risk of perinatal mortality was observed among 194 women exposed to beclomethasone dipropionate compared to 190 women exposed to theophylline during pregnancy (BDP: 1.5% vs theophylline: 2.1%, RR=0.7 (95% CI: 0.2-3.2). Greenberger and Patterson (7), compared the ICS use in 43 pregnancies, but no statistical inference was performed. In this study, the risk of stillbirth and neonatal mortality was found to be lower for women receiving beclomethasone dipropionate than it was among the general population of the United States (stillbirth: 0% versus 0.9-1.0%; neonatal mortality 0% versus 1.6%). In another study performed by Greenberger and Patterson (8), in which no statistical inference was performed, the risk of stillbirth was found to be 1.2% among 81 pregnancies exposed to beclomethasone dipropionate and 0.84% in the general population of the United States. Corresponding risks of neonatal mortality were 0% and 0.73%.

The results of our study suggest ICS have no effect on the risk of perinatal mortality when the dose was not considered. For doses > 0 to 250 μg per day, we found a non-significant protective effect, while we found a non-significant increased risk of 52% among women who used higher doses (> 250 $\mu\text{g}/\text{day}$). Based on this non-significant result, we cannot exclude the possibility of an increased risk associated with higher doses of ICS since our study had only a 24% power to detect the observed OR of 1.52.

This study has several strengths. The use of a two-stage sampling design allowed us to obtain exposure and the outcome data for a large cohort of asthmatic women and data on a large number of potential confounders through the combination of data recorded in the

administrative databases and the medical charts of the mothers. Using the RAMQ database to measure drug exposure provides several benefits over other means of data collection, such as interview or self-administered questionnaires. It is usually difficult for patients to report the medications they are taking when details such as the exact name, dose and quantity are required (19-22). The use of the RAMQ databases allows us to capture drug history over a long period of time and provide full details on name, dose, and amount of drugs dispensed, information that is almost impossible to retrospectively obtain by questionnaire. A recall bias is thus avoided since drug exposure is prospectively collected. By collecting the data from the medical charts to measure confounders also avoided recall bias since these data were recorded before the outcome of pregnancy was known. In addition, the physician-based diagnoses of asthma recorded in the RAMQ databases have been shown to be valid (9). Moreover, 99% of the cases of perinatal mortality identified in the cohort based on information recorded in the administrative databases were confirmed by the information recorded in the mother's medical chart. Finally, pregnancy-related variables recorded in administrative databases were found to be highly valid as compared to the information recorded in the mothers' medical charts (13).

This study has also a few limitations that should be accounted for when interpreting the results. Firstly, data are not available on women who failed to consult medical services during pregnancy or who did not give birth in a medical center. Secondly, drug use was estimated from filled medication prescriptions and might not reflect exactly the intake of the medications. Not considering the exact intake of medication in our study might have underestimated the impact of ICS use on perinatal mortality. However, a recent study has demonstrated that only 6% of drugs dispensed to pregnant women were not used (23). Thirdly, the RAMQ databases only provide information for women who are covered by the public drug insurance plan, which means that patients with a high socio-economic status were under represented. Therefore, generalization of our results may be limited to women with a lower socio-economic status. Finally, the increased risk of perinatal mortality associated with higher doses of ICS could be explained by residual confounding by asthma severity and control. Indeed, in our cohort, women who used

higher doses of ICS were more likely to use ≥ 3 doses of short-acting β_2 -agonist per week (88.3%), oral corticosteroids (27.7%), and had an ED visit or hospitalization for asthma (29.7%) than users of smaller doses. Moreover, poor asthma control during pregnancy has been associated with an increased risk of low birth weight babies (24), SGA babies (25) and fetal growth restriction (26), outcomes that are associated with and increased risk of perinatal mortality (27-29). In addition, severe asthma has been associated with an increased risk of perinatal mortality (30;31). The ORs of perinatal mortality presented in our study were adjusted for markers of asthma control and severity, but residual confounding might be present since these markers do not measure asthma severity and control perfectly.

Current asthma guidelines recommend ICS for the management of all levels of persistent asthma during pregnancy and recommend that pregnant women be treated as aggressively as non-pregnant women to achieve and maintain control of asthma (4). The results of our study are reassuring since lower doses of ICS (>0 to 250 ug/day) were not found to be associated with an increased risk of perinatal mortality. However, the information that we can extract from our study is limited for higher doses (ICS > 250 ug/day) due to a lack of statistical power and a possibility of residual confounding. Consequently, we recommend that asthmatic women be managed with the minimum effective dose of ICS to obtain optimal control of their asthma during pregnancy. More scientific evidence is needed before we can definitively conclude that higher doses of ICS are safe during pregnancy.

5.3.6. References

1. Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997 Sep;100(3):301-6.
2. Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998 Sep;92(3):435-40.
3. Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van den Berg, Olsen J, Sorensen HT. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *Eur J Clin Pharmacol* 1999 Apr;55(2):139-44.
4. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2007.
5. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003 Apr;111(4):736-42.
6. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004 Mar;190(3):737-44.
7. Greenberger PA, Patterson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983 Apr;98(4):478-80.
8. Greenberger PA, Patterson R. The outcome of pregnancy complicated by severe asthma. *Allergy Proc* 1988 Sep;9(5):539-43.
9. Blais L, Lemi re C, Menzies D, Berbiche D. Validity of asthma diagnoses recorded in the Medical Services database of Quebec. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2005 Dec 23;15 :245-52.
10. R gie de l'assurance maladie du Québec. Statistiques annuelles. Québec; 1997 Oct 1.
11. Blais L, Lévesque S, Beauchesne M-F. Is asthma management of children associated with the socio-economic status of the family? *Pharmacoepidemiology and drug safety* 10 [supplement1], S80. 8-1-2001.
12. Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ* 1999 Nov 30;161(11 Suppl):S1-61.

13. Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008 Apr;17(4):345-53.
14. Martel MJ, Rey É, Beauchesne M-F, Perreault S, Lefebvre G, Forget A, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:230-3.
15. Martel M, Rey E, Beauchesne M-F, Perreault S, Forget A, Maghni K, et al. Use of short-acting beta-agonists during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Allergy Clin Immunol* 2007.
16. Kleinbaum DG, Klein M. Logistic regression a self-learning text. 2nd ed ed. New York: Springer; 2002.
17. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Pub Hlth* 1989;79(3):340-9.
18. Collet JP, Schaubel D, Hanley J, Sharpe C, Boivin JF. Controlling confounding when studying large pharmacoepidemiologic databases: a case study of the two-stage sampling design. *Epidemiology* 1998 May;9(3):309-15.
19. West SL, Savitz DA, Koch G, Strom BL, Guess HA, Hartzema A. Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with database information. *Am J Epidemiol* 1995 Nov 15;142(10):1103-12.
20. Van den Brandt PA, Petri H, Dorant E, Goldbohm RA, Van de CS. Comparison of questionnaire information and pharmacy data on drug use. *Pharm Weekbl [Sci]* 1991 Apr 26;13(2):91-6.
21. Paganini-Hill A, Ross RK. Reliability of recall of drug usage and other health-related information. *Am J Epidemiol* 1982 Jul;116(1):114-22.
22. Tilley BC, Barnes AB, Bergstralh E, Labarthe D, Noller KL, Colton T, et al. A comparison of pregnancy history recall and medical records. Implications for retrospective studies. *Am J Epidemiol* 1985 Feb;121(2):269-81.
23. De Jong van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC. Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. EuroMAP Group. European Medicine and Pregnancy Group. *Teratology* 1999 Jul;60(1):33-6.
24. Jana N, Vasishta K, Saha SC, Khunnu B. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol* 1995 Jun;21(3):227-32.

25. Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986 Aug;78(2):349-53.
26. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: A prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 2003 Oct;102(4):739-52.
27. Wilcox AJ, Skjaerven R. Birth weight and perinatal mortality: the effect of gestational age. *Am J Public Health* 1992 Mar;82(3):378-82.
28. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jan;182(1 Pt 1):198-206.
29. Morrison JC. Preterm birth: a puzzle worth solving. *Obstet Gynecol* 1990 Jul;76(1 Suppl):5S-12S.
30. Gordon M, Niswander KR, Berendes H, Kantor AG. Fetal morbidity following potentially anoxic obstetric conditions. VII. Bronchial asthma. *Am J Obstet Gynecol* 1970 Feb 1;106(3):421-9.
31. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy--a population based study. *Eur J Epidemiol* 2000 Feb;16(2):167-71.

Table I. Rates of perinatal mortality, stillbirth and neonatal mortality for asthmatic women who did not use ICS, used >0 to 250 ug/day and > 250 ug/day of ICS during pregnancy.

	No ICS	>0 to 250 ug/day	> 250 ug/day
	n= 7 724	n=4 140	n=1 140
	n (%)	n (%)	n (%)
Perinatal mortality	84 (1.09)	36 (0.87)	14 (1.23)
Stillbirth	47 (0.61)	21 (0.51)	4 (0.35)
Neonatal mortality	37 (0.48)	15 (0.36)	10 (0.88)

Table II: Characteristics of pregnancies of women with asthma included in the cohort at the first stage of sampling (n=13 004)

		No ICS n= 7 724 n (%)	>0 to 250 ug/day n=4 140 n (%)	> 250 ug/day n=1 140 n (%)
Maternal characteristics				
Age (years)	< 18	492 (6.4)	289 (7.0)	75 (6.7)
	18-34	6 799 (88.0)	3 595 (86.8)	946 (83.0)
	≥ 35	433 (5.6)	256 (6.2)	119 (10.4)
Social assistance		6 141 (79.5)	3 272 (79.0)	911 (79.9)
Level of education (years)	≤ 11	4 616 (59.8)	2 483 (60.0)	617 (54.1)
	≥ 12	2 525 (32.7)	1 366 (33.0)	434 (38.1)
	missing	583 (7.6)	291 (7.0)	89 (7.8)
Pregnancy related variables				
Pregnancy induced hypertension		460 (6.0)	298 (7.2)	85 (7.5)
Diabetes mellitus		164 (2.1)	102 (2.5)	41 (3.6)
Gestational diabetes		528 (6.8)	360 (8.7)	115 (10.1)
Placental abruption		297 (3.9)	155 (3.7)	33 (2.9)
Infection of amniotic cavity		380 (4.9)	171 (4.1)	53 (4.7)
Newborn characteristics				
Birth weight	≤ 2500 g	735 (9.5)	328 (7.9)	135 (11.8)
Gestational age at birth	< 37 (weeks)	850 (11.0)	369 (8.9)	133 (11.7)
Small for gestational age		1 039 (13.5)	606 (14.7)	221 (19.5)
Cord around neck		1 299 (16.8)	683 (16.5)	199 (17.5)
Asthma related variables during pregnancy				
≥ 3 doses of short-acting β ₂ -agonist per week		1 080 (14.0)	1 740 (42.0)	1 007 (88.3)
Oral corticosteroids use		189 (2.5)	511 (12.3)	316 (27.7)

	No ICS n= 7 724	>0 to 250 ug/day n=4 140	> 250 ug/day n=1 140
	n (%)	n (%)	n (%)
Intranasal corticosteroids use	309 (4.0)	384 (9.3)	222 (19.5)
Theophylline use	101 (1.3)	110 (2.7)	99 (8.7)
Other asthma therapy (long-acting β_2 -agonist or leukotriene receptor antagonists use)	12 (0.2)	95 (2.3)	143 (12.5)
1 ED visit or hospitalisation for asthma	488 (6.3)	834 (20.1)	339 (29.7)

Table III: Characteristics of the asthmatic women selected at the second stage of sampling (n=487)

		No ICS n=312	>0 to 250 ug/day n=130	> 250 ug/day n=45
Cigarette smoking during pregnancy	yes	181 (58.0)	74 (56.9)	21 (46.7)
	no	111 (35.6)	46 (35.4)	22 (48.9)
	missing	20 (6.4)	10 (7.7)	2 (4.4)
Preceding pregnancy with stillbirth	yes	10 (3.2)	8 (6.2)	4 (8.9)
	no	282 (90.4)	111 (85.4)	38 (84.4)
	missing	20 (6.4)	11 (8.5)	3 (6.7)

Table IV. Crude and adjusted odds ratios (ORs) of perinatal mortality for asthmatic women who used ICS during pregnancy compared to asthmatic women who did not use ICS during pregnancies

		First-stage of sampling		Final estimates	
		Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
ICS use during pregnancy (ug/day) (yes/no)		0.87 (0.61-1.25)	0.80 (0.53-1.22)	0.87 (0.61-1.24)	1.07 (0.70 -1.61)
Age (years)	< 18	0.81 (0.38-1.74)	NR	0.66 (0.27- 1.64)	NR
	18-34	Reference		Reference	
	≥ 35	1.18 (0.61-2.28)	NR	0.80 (0.32-2.02)	NR
Social assistance (yes/no)		1.23 (0.79-1.93)	NR	1.27 (0.73- 2.21)	NR
Level of education (years)	≤ 11	1.09 (0.71-1.66)	1.07 (0.70-1.63)	1.02 (0.62- 1.68)	1.04 (0.62-1.76)
	≥ 12	Reference	Reference	Reference	
	missing	4.65 (2.86-7.56)	4.35 (2.63-7.20)	4.17 (2.18-7.98)	4.69 (2.35-9.34)
Pregnancy induced hypertension (yes/no)		1.53 (0.84-2.78)	NR	2.22 (1.07-4.61)	NR
Diabetes mellitus (yes/no)		1.55 (0.61-3.9)	NR	1.47 (0.50-4.33)	NR
Gestational diabetes (yes/no)		1.04 (0.55-1.94)	NR	0.98 (0.43-2.23)	NR
Placental abruption (yes/no)		6.87 (4.37-10.80)	6.01 (3.71-9.74)	4.18 (2.29-7.62)	4.40 (2.23-8.69)
Infection of amniotic cavity (yes/no)		3.25 (1.95-5.42)	3.03 (1.74-5.27)	2.61 (1.29-5.28)	2.92 (1.31-6.48)
Cord around neck (yes/no)		0.54 (0.30-0.96)	0.55 (0.31-0.98)	0.51 (0.26- 1.01)	NR
Short-acting β_2 -agonists use during pregnancy (<3, ≥3 doses per week)		1.21 (0.8-1.74)	1.36 (0.91-2.04)	0.91 (0.58-1.44)	NR
Oral corticosteroids use during pregnancy (yes/no)		1.26 (0.71-2.26)	NR	1.11 (0.52-2.36)	NR
Intranasal corticosteroids use during pregnancy (yes/no)		0.58 (0.24-1.41)	NR	0.83 (0.33-2.08)	NR
Theophylline use during pregnancy		1.22 (0.43-3.49)	NR	0.87 (0.24-3.17)	NR

Other asthma therapy (yes/no: long-acting β_2 -agonist or leukotriene receptor antagonists)		1.46 (0.51-4.20)	NR	0.96 (0.26-3.54)	NR
1 ED visit or hospitalisation for asthma (yes/no)		0.76 (0.43-1.33)	NR	0.40 (0.18-0.91)	0.27 (0.10-0.71)
Cigarette smoking during pregnancy	yes			1.51 (0.95-2.38)	NR
	no	N/A	N/A	Reference	
	missing			1.94 (0.84-4.47)	NR
Preceding pregnancy with stillbirth	yes			1.90 (0.91-3.99)	NR
	no	N/A	N/A	Reference	
	missing			1.99 (0.81-4.89)	NR

N/A: Not available in the administrative databases for the first stage of sampling.

NR: Not retained in the reduced model

Table V. Crude and adjusted odds ratios (ORs) of perinatal mortality for asthmatic women who used >0 to 250 ug/day and > 250 ug/day of ICS during pregnancy compared to asthmatic women who did not use ICS during pregnancies

		First-stage of sampling		Final estimates	
		Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ¹	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ²
ICS use during pregnancy (ug/day)	0	Reference	Reference	Reference	Reference
	> 0 to 250	0.80 (0.54-1.19)	0.78 (0.50-1.20)	0.80 (0.54-1.16)	0.89 (0.55-1.44)
	> 250	1.14 (0.65-2.01)	1.01 (0.48-2.11)	1.13 (0.64-2.00)	1.52 (0.62-3.76)

1. Adjusted OR for level of education, placental abruption, infection of amniotic cavity, cord around neck, short-acting β_2 -agonist use during pregnancy, intranasal corticosteroids use during pregnancy and others asthma therapy.

2. Adjusted OR for level of education, diabetes mellitus, placental abruption, infection of amniotic cavity, cord around neck, intranasal corticosteroids use during pregnancy, other asthma therapy, ED visit or hospitalisation for asthma, cigarette smoking during pregnancy, and preceding pregnancy with stillbirth.

CHAPITRE 6. DISCUSSION

L'asthme chez la femme enceinte est considéré comme l'une des maladies chroniques les plus fréquentes pouvant causer des problèmes médicaux sérieux pour le fœtus dans les pays développés (1;2). Toutefois, la majorité des études recensées dans la littérature portant sur risque de mortalité périnatale chez les femmes enceintes asthmatiques souffrent de limites méthodologiques importantes telles une faible taille d'échantillon et un ajustement inadéquat pour les variables potentiellement confondantes (8-14;16-21).

Par ailleurs, la prescription de médicaments au cours de la grossesse demeure un problème complexe dû au manque de données probantes reliées aux effets indésirables pour le fœtus. Selon la Food and Drug Administration (FDA), un médicament est assorti d'un niveau de preuve de type C, lorsqu'il n'y a pas de données significatives chez l'humain sur son innocuité pendant la grossesse. Étant donné que les médicaments anti-asthmatiques sont généralement assortis de ce niveau de preuve, l'asthme peut être sous traité par les médecins et les patientes au cours de la grossesse en raison de la crainte d'effets indésirables pour le fœtus (175). Certaines issues de grossesse, comme la mortalité périnatale, bien que rare, ont un impact dramatique pour la famille. Il est donc primordial de connaître précisément les risques et les bénéfices des médicaments pour traiter l'asthme pendant la grossesse afin que le médecin puisse identifier le meilleur traitement permettant à la femme de maintenir son asthme maîtrisé, tout en minimisant les risques pour le fœtus.

Les travaux présentés dans cette thèse visaient à mieux évaluer le risque de mortalité périnatale chez : 1) les femmes asthmatiques comparativement aux femmes non-asthmatiques; 2) les femmes asthmatiques qui ont utilisé des CSI (n'importe quelles doses) comparativement aux femmes asthmatiques qui n'ont pas utilisé de CSI pendant la grossesse; 3) les femmes asthmatiques qui ont utilisé de >0 à 250 ug/jour de CSI comparativement aux femmes asthmatiques qui n'ont pas utilisé de CSI pendant la grossesse; 4) les femmes qui ont utilisé >250 ug/jour de CSI pendant la grossesse

comparativement aux femmes asthmatiques qui n'ont pas utilisé de CSI pendant la grossesse.

Les études présentées dans ce document sont parmi celles qui ont les tailles d'échantillons les plus grandes et la possibilité d'ajustement pour le plus grand nombre de variables potentiellement confondants comparativement aux études qui ont déjà été publiées sur l'effet de l'asthme maternel ou des CSI sur le risque de mortalité périnatale.

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature traitant de l'utilisation des CSI chez les femmes enceintes asthmatiques afin de constituer un bilan des évidences sur l'innocuité de ces médicaments pendant la grossesse (97). Basée sur cette revue systématique de la littérature, aucune augmentation significative du risque pour la mortinaissance, la mortalité néonatale et la mortalité périnatale n'a été rapportée. Toutefois, l'ensemble des études qui ont étudié ces issues de grossesses souffraient d'un manque de puissance statistique limitant la capacité de conclure à l'absence d'une association avec un degré raisonnable de certitude et d'un manque ou d'un ajustement inadéquat pour la sévérité de l'asthme, la maîtrise de l'asthme, l'utilisation d'autres médicaments anti-asthmatiques, en particulier les corticostéroïdes oraux, et pour d'autres variables confondantes potentielles. La mortinaissance, la mortalité néonatale, et la mortalité périnatale nécessitent donc une évaluation plus approfondie, abordant les problèmes méthodologiques soulevés précédemment, afin d'apporter des évidences scientifiques quant à l'innocuité des CSI au cours de la grossesse.

Afin d'apporter des évidences scientifiques supplémentaires sur l'effet de l'asthme au cours de la grossesse, nous avons d'abord réalisé une étude de cohorte (étude 1) qui avait pour objectif d'évaluer le risque de mortalité périnatal chez les femmes asthmatiques comparativement aux femmes non-asthmatiques permettant l'ajustement pour les variables confondantes provenant des bases de données administratives.

Selon les résultats de l'étude 1, la prévalence de bébés de petit poids et prématurés étaient plus élevée chez les asthmatiques et ces deux variables sont de forts prédicteurs

de la mortalité périnatale (OR brut : bébés de petit poids (OR= 34,8; IC 95% : 27,6-43,8) et bébés prématurés (OR=30,6; IC 95% : 24,3-38,6). Les variables petit poids et âge gestationnel à la naissance seraient dans le chemin causal entre l'asthme et la mortalité périnatale. Les résultats de cette étude suggèrent que l'asthme durant la grossesse pourrait augmenter le risque de mortalité périnatale due à l'augmentation du risque de bébés de petits poids et de bébés prématurés chez les femmes asthmatiques. Les résultats bruts ont démontré une augmentation significative de 35% (IC95% : 1,08-1,67) du risque de mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques comparativement aux femmes non-asthmatiques. L'effet a disparu lorsque nous avons ajusté pour le poids du bébé à la naissance et l'âge gestationnel à la naissance (OR=0,93; IC 95% 0,75-1,17). De plus, aucun effet de l'asthme chez les bébés de poids normal et nés à terme n'a été observé. Par ailleurs, une augmentation significative du risque de mortalité périnatale a été observé lorsqu'on a exclu du modèle le poids à la naissance, l'âge gestationnel à la naissance et la variable petit pour l'âge gestationnel (OR=1,30; IC 95% : 1,05-1,57).

Toutefois, puisque les informations sur la consommation de cigarettes pendant la grossesse sont absentes des banques de données administratives un manque d'ajustement pour cette variable était susceptible de confondre l'association entre l'asthme et le risque de mortalité périnatale dans l'étude 2. Afin de remédier à cette limite, nous avons réalisé une étude de cohorte à deux phases d'échantillonnage (étude 2) en colligeant des informations sur le tabagisme à l'aide du dossier médical de la mère.

Nous n'avons pas attendu d'obtenir les résultats de la deuxième phase d'échantillonnage avant de publier les résultats de la première phase d'échantillonnage puisque l'étude 1 est la première étude originale qui a étudié l'association entre l'asthme maternel et la mortalité périnatale avec une grande taille d'échantillon de femmes asthmatiques et non-asthmatiques et la possibilité d'ajustement pour un très grand nombre de variables potentiellement confondantes comparativement aux études qui avaient déjà été publiées sur le sujet. Reconnaisant le rôle que le tabagisme pourrait jouer dans cette association, nous avons tout de même réalisé une nouvelle étude dans laquelle des données sur la consommation de cigarettes ont été extraites du dossier médical de la mère et liées à la

cohorte formée à l'aide des bases de données pour mieux quantifier l'effet de l'asthme de la mère sur le risque de la mortalité périnatale.

Dans l'étude 2, nous avons observé une augmentation significative du risque de mortalité périnatal de 30% chez les enfants de femmes asthmatiques comparativement aux enfants de femmes non-asthmatiques. Les résultats bruts de l'étude 2 étaient similaires à ceux observés dans l'étude 1. Toutefois, après ajustement pour le tabagisme maternel l'association entre le risque de mortalité périnatal et l'asthme maternel a diminué de plus de la moitié. En fait, après ajustement pour la cigarette, les enfants des femmes asthmatiques avaient 12% plus de chance d'avoir une mortalité périnatale que les enfants des femmes non-asthmatiques mais ce 12% d'augmentation n'était pas statistiquement significatif. Nous avons donc conclu qu'une part importante du risque de mortalité périnatale associé à l'asthme était due à la consommation de cigarettes pendant la grossesse.

Finalement, nous avons évalué si l'utilisation (n'importe quelle dose) et la dose quotidienne de CSI utilisée pendant la grossesse étaient associées à un risque accru de mortalité périnatale chez les enfants de femmes asthmatiques (étude 3). Le risque de mortalité périnatale ne s'est pas révélé comme étant associé significativement à l'utilisation de CSI pendant la grossesse lorsque la dose n'a pas été considérée (OR=1,07; 95% IC: 0,70 -1,61). De plus, un effet protecteur non significatif a été observé chez les femmes qui ont utilisé de > 0 à 250 ug/jour de CSI (OR=0,89 (95% IC: 0,55-1,44)). Toutefois, les femmes qui ont pris des doses plus élevées (>250 ug/jour) avaient 52% plus de chance d'avoir une mortalité périnatale mais l'association n'était pas statistiquement significative. Cependant, notre étude n'avait qu'une puissance de 24% pour détecter le risque observé de 1,52.

L'augmentation du risque de 52% chez les femmes asthmatiques qui ont pris des doses plus élevées (>250 ug/jour) pourrait provenir d'un biais d'indication résiduel. En fait, dans notre cohorte les femmes qui ont utilisé >250 ug/jour de CSI ont utilisé plus de BACA (88,3%), de corticostéroïdes oraux (27,7%) et ont eu plus de visites à l'urgence

ou d'hospitalisations pour asthme (29,7%) que les utilisatrices de plus faibles doses (>0 à 250 ug/jour). De plus, une maîtrise inadéquate de l'asthme pendant la grossesse a été associée à une augmentation du risque de bébés de petits poids (13), de bébés petits pour l'âge gestationnel (176) et au retard de croissance intra-utérin (32), issues qui ont également été associées à une augmentation du risque de mortalité périnatale (168;169;177). La sévérité de l'asthme a également été associée à une augmentation du risque de mortalité périnatale (6;16). Les ORs de la mortalité périnatale observés dans notre étude ont été ajustés pour des marqueurs de la maîtrise et de la sévérité de l'asthme, toutefois de la confusion résiduelle peut subsister puisque ces marqueurs ne mesurent pas la maîtrise et la sévérité de l'asthme parfaitement. Les femmes asthmatiques enceintes devraient traiter leurs symptômes d'asthme avec la dose minimale efficace de CSI et si des doses plus élevées de CSI étaient nécessaires pour que l'asthme soit maîtrisé adéquatement leurs bénéfices seraient supérieurs à leurs risques.

6.1. Forces et faiblesses

Les avantages et les inconvénients des trois études ont été énumérés et discutés dans chacun des manuscrits mais sont résumés dans un contexte d'études épidémiologiques réalisées avec des banques de données administratives et du dossier médical.

6.1.1. Forces

Dans leur ensemble, les études présentées dans cette thèse présentent de nombreux avantages sur le plan méthodologique et opérationnel.

Taille d'échantillon importante

L'utilisation des bases de données administratives du Québec pour la réalisation des trois études observationnelles présentées dans cette thèse a permis d'obtenir un vaste échantillon de femmes enceintes asthmatiques et de femmes non-asthmatiques. Ainsi, les trois études ont été réalisées avec les plus grandes cohortes de femmes asthmatiques et non-asthmatiques rapportées dans la littérature permettant une puissance statistique

suffisante pour isoler un effet significatif de l'asthme et des CSI sur le risque de mortalité périnatale. Parmi les 16 études qui ont investigué l'effet de l'asthme maternel sur le risque de mortalité périnatale uniquement 3 avaient de larges tailles d'échantillons (15;16;21). Källén et al.(16) ont conduit une étude incluant 36 985 femmes enceintes asthmatiques et 1,32 million de naissances. Sheiner et al. (21), ont réalisé une étude incluant 1 963 grossesses de femmes asthmatiques et 137 205 grossesses de femmes non-asthmatiques. Finalement, Tata et al.(15) ont réalisé une étude comprenant 37 585 grossesses de femmes asthmatiques et 243 434 grossesses de femmes non-asthmatiques. Parmi les 4 études qui ont évalué le risque de mortalité périnatale associé avec l'utilisation de CS1, la plus large étude a été réalisée auprès de 2 968 femmes qui ont utilisé du BUD inhalé pendant la grossesse et 293 948 femmes qui n'ont pas été exposées à des médicaments anti-asthmatiques pendant la grossesse (20). Toutefois, dans ces quatre études, il y avait une absence ou un ajustement inadéquat pour les variables de confusion potentielles.

Réduction de la possibilité d'un biais de confusion

L'existence de biais de confusion constitue l'un des obstacles majeurs dans les études épidémiologiques. Les bases de données administratives fournissent des informations sur de nombreux facteurs de risques associés à la mortalité périnatale. Cependant, certains facteurs susceptibles d'influencer le risque de mortalité périnatale tels que les habitudes de vie pendant la grossesse (l'usage de la cigarette et de drogues illicites) et l'histoire de mortinaissance sont absents de ces bases de données. Grâce à la combinaison des données enregistrées dans les bases de données administratives et des données recueillies dans le dossier médical de la mère, le risque de biais de confusion dans l'estimation de l'association asthme/mortalité périnatale a été diminué. Parmi les 16 études qui ont évalué le risque de mortalité périnatale chez les femmes asthmatiques 10 ont apparié ou ajusté leurs estimés pour des variables de confusion potentielles (7-14;16;20). Toutefois, 4 de ces 10 études ont apparié uniquement pour l'âge et la parité (8-10;13) et une a apparié uniquement pour la cigarette et la parité (11) et aucune étude n'a ajusté pour toutes les variables pour lesquelles nous avons ajusté. Aucune des études

4 études portant sur l'effet des CSI sur le risque de mortalité périnatale n'a effectué d'ajustement pour les variables de confusion potentielles.

Absence de biais de mémoire relatif à l'exposition aux médicaments

L'utilisation de la base de données de la RAMQ pour mesurer l'exposition aux médicaments anti-asthmatiques représente plusieurs avantages comparativement aux autres moyens de collecte de données (entretien ou questionnaire auto-administré). Il est généralement difficile pour les patientes de rapporter en détails le nom, les doses et les quantités de médicaments qu'elles ont utilisées lors d'une grossesse antérieure (178-181). L'utilisation de bases de données de la RAMQ permet de documenter l'histoire médicamenteuse sur une longue période de temps et de fournir des informations complètes et précises sur le nom, la dose et la quantité de médicaments délivrés, informations qui sont presque impossibles à obtenir par voie de questionnaire après la grossesse. Un biais de mémoire est ainsi évité, car l'exposition au médicament est collectée prospectivement indépendamment de l'issue. En recueillant des données provenant du dossier médical pour mesurer les facteurs de confusion un biais de mémoire est également évité, car ces données ont été inscrites dans le dossier de la patiente (au cours des visites prénatales) avant que l'issue de la grossesse ait été connue.

Validité des variables et codes diagnostics

Le problème fondamental de la recherche faite à l'aide de bases de données administratives est la connaissance de la qualité des données qu'elles contiennent. L'information sur plusieurs variables et codes diagnostics provenant des bases de données administratives du Québec a été évaluée et a été rapportée comme étant valide et fiable pour la recherche épidémiologique dans le domaine de l'asthme (36;167).

Une évaluation des codes diagnostics d'asthme, identifiés dans le fichier des services médicaux de la RAMQ, ont été comparés au diagnostic provenant du dossier médical du patient (167). En fait, les diagnostics d'asthme enregistrés dans les bases de données de la RAMQ peuvent identifier correctement 77% des patients souffrant d'asthme ce qui permet de conclure que ces bases de données constituent un moyen valide d'identifier

les patients asthmatiques. De plus, les femmes asthmatiques devaient avoir au moins une ordonnance servie pour un médicament traitant l'asthme et au moins un diagnostic d'asthme au cours des deux années précédant ou pendant la grossesse, ce qui augmente la probabilité d'avoir de vraies asthmatiques dans notre cohorte.

De plus, certaines variables liées à la grossesse incluant la durée de gestation, la date de début et de fin de la grossesse enregistrées dans les bases de données administratives du Québec (RAMQ, MED-ECHO et ISQ) ont été jugées très valables comparativement à l'information enregistrée dans le dossier médical de la mère (36). De forts coefficients de corrélations, allant de 0,92 à 0,99, ont été observés pour la durée de gestation, la date de début et de fin de la grossesse.

Finalement, trois bases de données administratives ont été utilisées pour capturer les cas de mortalité périnatale et les diagnostics de mortalité périnatale. Les mortinaissances ont été identifiées avec les codes diagnostics provenant de la classification CIM-9 enregistrées dans les bases de données de la RAMQ, MED-ECHO ou de l'ISQ. Les décès qui sont survenus dans les 29 premiers jours de vie (mortalité néonatale) ont été identifiés à partir des bases de données de la RAMQ et de l'ISQ. Parmi les femmes que nous avons identifiées comme ayant eu une mortalité périnatale à l'aide des bases de données administratives, plus de 99% d'entre elles avaient réellement eu une mortalité périnatale confirmée par la revue des dossiers médicaux. Toutefois, puisque la date de décès a été fixée au 15 du mois, une légère sous-estimation du nombre de mortalité néonatale a pu être engendrée. En effet, certaines mortalités néonatales dont la naissance serait survenue entre le 1^{er} et le 15 d'un mois (exemple : naissance 12 janvier) et le décès entre le 1^{er} et le 15 du mois suivant (exemple 6 février) n'ont pas pu être identifiées à l'aide de notre base de données. Toutefois, pour les années à l'étude le taux de mortalité néonatale observé dans notre cohorte (0,36%) était similaire à celui rapporté par l'ISQ (0,37%) (27).

Études peu coûteuses

Les bases de données administratives nous ont permis d'obtenir de vastes échantillons de femmes enceintes en peu de temps et à peu de frais.

6.1.2. Faiblesses

L'utilisation des banques de données administratives du Québec présentent également quelques limites qui doivent être considérées lors de l'interprétation des résultats.

Manque d'information sur certaine naissances

Les données ne sont pas disponibles pour les femmes qui n'ont pas consulté un médecin pendant leur grossesse ou qui ont donné naissance à l'extérieur d'un centre hospitalier du Québec.

Possibilité d'un biais d'information différentiel relatif à l'exposition aux médicaments

L'utilisation de médicaments a été estimée à partir du fichier de prescriptions de la RAMQ qui procure des informations sur les médicaments qui ont été délivrés aux patientes par les pharmaciens. Toutefois, cette base de données ne permet pas de savoir si les patientes ont réellement suivi leur thérapie médicamenteuse. En ne considérant pas la dose exacte de médicaments consommée une sous-estimation de l'effet de l'utilisation des CSI sur la mortalité périnatale pourrait être engendrée. Il est possible que certaines femmes n'aient pas utilisé les CSI qui leurs ont été délivrés engendrant une maîtrise inadéquate de leurs symptômes d'asthme et une sous-estimation de l'effet bénéfique des CSI. Il a cependant été montré, que seulement 6% des médicaments délivrés à des femmes enceintes n'ont pas été utilisés (182).

Généralisation des résultats

Les bases de données de la RAMQ fournissent des informations sur les médicaments que pour les femmes qui sont couvertes par l'assurance médicaments publique de la

RAMQ. Ceci a pour conséquence de conduire à un échantillon dans lequel les patientes ayant un statut socio-économique plus élevé sont potentiellement sous-représentées. Un statut socio-économique plus faible a été associé à une augmentation du risque de mortalité périnatale (183). Il est donc possible que les résultats des analyses effectuées dans une population de femmes ayant un statut socio-économique plus élevé soient différents de ceux observés dans les études présentées dans cette thèse, engendrant un problème potentiel de validité externe.

Possibilité d'un biais de confusion

L'obésité pourrait agir comme une variable confondante dans l'association entre l'asthme maternel et le risque de mortalité périnatale puisque la prévalence de l'obésité est plus élevée chez les femmes asthmatiques comparativement aux femmes non-asthmatiques (184) et l'obésité a été associée à une augmentation du risque de mortinaissance (185). Ne pas ajuster pour l'obésité pourrait sur-estimer l'impact négatif de l'asthme sur le risque de mortalité périnatale. De plus, d'autres variables manquantes notamment, les facteurs environnementaux et le statut socio-économique (revenu moyen) pourraient engendrer de la confusion résiduelle.

Possibilité d'un biais d'indication

Il est possible qu'il y ait la présence d'un biais indication résiduel dû à un manque d'ajustement pour la sévérité et le contrôle de l'asthme dans l'association entre des doses élevées de CSI et le risque de mortalité périnatale. Nous avons ajusté pour plusieurs marqueurs de maîtrise de l'asthme notamment, la consommation de doses hebdomadaires de BACA, l'utilisation de corticostéroïdes oraux ainsi que les visites à l'urgence et les hospitalisations dues à l'asthme. La sévérité de l'asthme, dans notre étude, est définie à partir de doses quotidiennes de CSI et de l'utilisation de thérapie d'appoint pour l'asthme (théophylline, BALA et LTRA) pendant la grossesse. Toutefois, ces marqueurs ne mesurent pas la maîtrise et la sévérité de l'asthme parfaitement menant possiblement à de la confusion résiduelle.

En résumé, les résultats rapportés dans cette thèse sont rassurant. Le risque de mortalité périnatale ne s'est pas révélé être significativement associé à l'asthme maternel après l'ajustement pour la consommation de cigarette pendant la grossesse. L'ajustement pour la cigarette peut expliquer les résultats de certaines études antérieures qui ont signalé une augmentation du risque de mortalité périnatale basée sur des estimés non ajustés pour cette variable. De plus, le risque de mortalité périnatale n'a pas été associé à l'utilisation de CSI pendant la grossesse lorsque la dose n'a pas été considérée et des doses plus faibles de CSI (> 0 à 250 ug/jour) n'ont pas été associées à un risque accru de mortalité périnatale. Toutefois, les informations que nous pouvons tirer de notre étude sont limitées pour des doses plus élevées (CSI >250 ug/jour) en raison d'un biais de confusion résiduel potentiel. Par conséquent, nous recommandons que les femmes asthmatiques soient traitées avec la dose minimale de CSI pour obtenir une maîtrise optimale de leurs symptômes d'asthme pendant la grossesse. Plus de preuves scientifiques sont toutefois nécessaires avant que nous puissions conclure que des doses plus élevées de CSI sont sécuritaires durant la grossesse.

CHAPITRE 7. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les travaux exposés dans cette thèse s'inscrivent dans le cadre de la prise en charge de l'asthme chez la femme enceinte et de l'utilisation optimal des médicaments anti-asthmatiques au cours de la grossesse. Nous avons premièrement mis en évidence que les enfants de femmes asthmatiques avaient un risque accru de mortalité périnatale qui est probablement causé par un risque accru de bébés de faible poids à la naissance et de bébés prématurés. Cette conclusion a cependant été réfutée par l'ajustement pour la consommation de cigarettes pendant la grossesse. En fait, après avoir ajusté pour la consommation de cigarettes pendant la grossesse, nous avons fait ressortir que les femmes asthmatiques avaient 12% plus de chance d'avoir une mortalité périnatale que les non-asthmatiques. Toutefois, cette association n'était pas statistiquement significative. Finalement, le risque de mortalité périnatale ne s'est pas révélé comme étant associé à l'utilisation de CSI pendant la grossesse lorsque la dose n'a pas été considérée et un effet protecteur non-significatif de l'utilisation de faibles doses de CSI (> 0 à 250 ug/jour) a été observé. Toutefois, les femmes qui ont pris des doses plus élevées (>250 ug/jour) avaient 52% plus de chance d'avoir une mortalité périnatale, mais cette association n'était pas statistiquement significative.

Les travaux présentés dans cette thèse ouvrent diverses perspectives de recherche dans le domaine de l'épidémiologie de l'asthme et de la grossesse. La principale perspective qui apparaît à l'issue de cette thèse est l'augmentation de la taille d'échantillon de la cohorte de grossesse notamment par l'acquisition des données pour les années 2003 à 2010. Dans les études portant sur le risque de mortalité périnatale associée à l'asthme pendant la grossesse (études 1 et 2), un manque de puissance statistique ne nous a pas permis de stratifier l'analyse en fonction de la sévérité de l'asthme. De plus, il serait intéressant de savoir si le risque accru de mortalité périnatale de 12% observé après l'ajustement pour la cigarette est réel, ce qui pourrait être réalisé avec une plus grande cohorte. Dans l'étude portant sur l'utilisation de CSI pour traiter l'asthme pendant la grossesse, nous suspectons un biais de confusion dû à la sévérité ou

à la maîtrise inadéquate de l'asthme dans l'analyse comparant les femmes asthmatiques qui ont utilisé des doses de CSI > 250 µg/jour aux femmes qui n'ont pas utilisé de CSI pendant la grossesse. La taille d'échantillon relativement petite du groupe exposé aux doses > 250 µg/jour ne nous a pas permis de stratifier pour la sévérité ou la maîtrise de l'asthme ni de savoir si le risque accru non-significatifs de mortalité périnatale de 50% est réel.

Par ailleurs, l'acquisition des données pour les années 2003 à 2010, en plus d'augmenter la taille d'échantillon de la cohorte de grossesse, nous permettrait d'obtenir des données actuelles sur la prescription des médicaments pour traiter l'asthme. La mortinaissance et la mortalité néonatale n'ont pas exactement les mêmes causes et les mêmes facteurs de risque. Avec une augmentation de la taille d'échantillon, il serait probablement possible d'estimer le risque de ces deux issues périnatales séparément chez les femmes asthmatiques et les femmes asthmatiques qui ont utilisé des CSI pendant la grossesse avec une puissance statistique supérieure à 80% pour détecter un RR de 1,5.

Bien que la combinaison des données enregistrées dans les bases de données administratives à celles recueillies dans le dossier médical de la mère offre la possibilité d'ajustement pour un nombre important de facteurs de confusion potentiels, un risque de biais demeure dans l'association asthme/mortalité périnatale puisque l'obésité pourrait agir comme un facteur de confusion. Il serait donc intéressant d'obtenir les données de l'IMC chez les femmes incluses dans notre cohorte par voie de questionnaires.

Il est plus difficile de généraliser les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse aux femmes ayant un statut socio-économique plus élevé puisque les bases de données de la RAMQ fournissent des informations uniquement sur les personnes qui sont couvertes par l'assurance médicaments publique de la RAMQ. Il serait donc souhaitable d'obtenir les informations pour les femmes qui sont couvertes par une assurance médicaments privée.

En conclusion, nous avons observé un risque accru mais non-significatif de mortalité périnatale de 12% chez les femmes asthmatiques comparativement aux femmes non-asthmatiques. L'utilisation de CSI chez les femmes asthmatiques pendant la grossesse n'a pas été associée à un risque accru significatif de mortalité périnatale lorsque la dose n'a pas été considérée et un effet protecteur non-significatif a été observé chez les femmes qui ont utilisé >0 à 250 ug/jour de CSI. Toutefois, les femmes qui ont pris des doses plus élevées (>250 ug/jour) avaient un risque accru mais non-significatif de mortalité périnatale. Ces données sont rassurantes mais il est nécessaire de poursuivre les recherches pour être en mesure de savoir si les risques non-significatifs observés sont réels.

Nous espérons que les résultats présentés dans cette thèse contribueront à une meilleure prise en charge des femmes enceintes asthmatiques, aideront les médecins en matière de prescription de médicaments pendant la grossesse et rassureront les femmes enceintes asthmatiques qui doivent utiliser des CSI puisque les données sur la prise de ces médicaments pendant la grossesse sont plutôt rassurantes quoique qu'il est encore nécessaire de les enrichir.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic women. Kaiser-Permanente Asthma and Pregnancy Study Group. *Chest* 1990 Aug;98(2):389-92.
- (2) Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: Estimates from national health surveys. *Annals of Epidemiology* 2003 May;13(5):317-24.
- (3) Alexander S, Dodds L, Armson BA. Perinatal outcomes in women with asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998 Sep;92(3):435-40.
- (4) Kurinczuk JJ, Parsons DE, Dawes V, Burton PR. The relationship between asthma and smoking during pregnancy. *Women Health* 1999;29(3):31-47.
- (5) Bahna SL, Bjerkedal T. The course and outcome of pregnancy in women with bronchial asthma. *Acta allergol* 1972 Dec;27(5):397-406.
- (6) Gordon M, Niswander KR, Berendes H, Kantor AG. Fetal morbidity following potentially anoxigenic obstetric conditions. VII. Bronchial asthma. *Am J Obstet Gynecol* 1970 Feb 1;106(3):421-9.
- (7) Kallen B, Otterblad OP. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. 2. Infant characteristics excluding congenital malformations. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 Apr;63(4):375-81.
- (8) Stenius-Aarniala B, Piirila P, Teramo K. Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988 Jan;43(1):12-8.
- (9) Stenius-Aarniala B, Riikonen S, Teramo K. Slow-release theophylline in pregnant asthmatics [published erratum appears in *Chest* 1996 Jun;109(6):1668]. *Chest* 1995 Mar;107(3):642-7.
- (10) Lao TT, Huengsburg M. Labour and delivery in mothers with asthma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990 May;35(2-3):183-90.
- (11) Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, Hoffman CP, Forsythe AB, Chilingar LM, et al. The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1988 Oct;82(4):686-95.
- (12) Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, et al. Perinatal outcomes in the pregnancies of asthmatic women: a prospective controlled analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 Apr;151(4):1170-4.

- (13) Jana N, Vasishta K, Saha SC, Khunnu B. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol* 1995 Jun;21(3):227-32.
- (14) Wen SW, Demissie K, Liu S. Adverse outcomes in pregnancies of asthmatic women: results from a Canadian population. *Ann Epidemiol* 2001 Jan;11(1):7-12.
- (15) Tata L, Lewis S, McKeever T, Smith C, Doyle P, Smeeth L, et al. A Comprehensive Analysis of Adverse Obstetric and Pediatric Complications in Women with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:991-7.
- (16) Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy--a population based study. *Eur J Epidemiol* 2000 Feb;16(2):167-71.
- (17) Mabie WC, Barton JR, Wasserstrum N, et al. Clinical observations on asthma in pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1992;1:45-50.
- (18) Sobande AA, Archibong EI, Akinola SE. Pregnancy outcome in asthmatic patients from high altitudes. *Int J Gynaecol Obstet* 2002 May;77(2):117-21.
- (19) Dombrowski M, Schatz M, Wise R, Monane M, Landon M, Mabie W, et al. Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:5-12.
- (20) Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003 Apr;111(4):736-42.
- (21) Sheiner E, Mazor M, Levy A, Wiznitzer A, Bashiri A. Pregnancy outcome of asthmatic patients: A population-based study. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2005 Oct;18(4):237-40.
- (22) Schatz M, Zeiger RS, Harden K, Hoffman CC, Chilingar L, Petitti D. The safety of asthma and allergy medications during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1997 Sep;100(3):301-6.
- (23) Olesen C, Steffensen FH, Nielsen GL, de Jong-van den Berg, Olsen J, Sorensen HT. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. The EUROMAP group. *Eur J Clin Pharmacol* 1999 Apr;55(2):139-44.
- (24) National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 2007.
- (25) National asthma education and prevention program. Expert panel report: Guidelines for diagnosis and management of asthma update on selected topics. 2002. Report No.: 110.

- (26) National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. 1997 Apr 1. Report No.: 97-4051.
- (27) Institut de la statistique du Québec. Taux de mortinatalité, de mortalité périnatale, néonatale et infantile, Québec (5 mai 2009). 2009.
- (28) Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, et al. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004 Mar;190(3):737-44.
- (29) Greenberger PA, Patterson R. Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med* 1983 Apr;98(4):478-80.
- (30) Greenberger PA, Patterson R. The outcome of pregnancy complicated by severe asthma. *Allergy Proc* 1988 Sep;9(5):539-43.
- (31) Schatz M, Dombrowski M. Outcomes of pregnancy in asthmatic women. *Immunology and Allergy Clinics of North America* 2000 Nov;20(4):715-+.
- (32) Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: A prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstetrics and Gynecology* 2003 Oct;102(4):739-52.
- (33) Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. Spirometry is related to perinatal outcomes in pregnant women with asthma. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006 Jan;194(1):120-6.
- (34) Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Québec. *J Clin Epidemiol* 1995;48(8):999-1009.
- (35) Blais L, Lemièrre C, Berbiche D. Validation of asthma diagnostic codes in the administrative health databases of Québec, Canada. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2004;13 :S32.
- (36) Vilain A, Otis S, Forget A, Blais L. Agreement between administrative databases and medical charts for pregnancy-related variables among asthmatic women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008 Apr;17(4):345-53.
- (37) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. 2006.
- (38) Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Report, 1999. Canadian Asthma Consensus Group. *CMAJ* 1999 Nov 30;161(11 Suppl):S1-61.

- (39) Lemiere C, Bai T, Balter M, Bayliff C, Becker A, Boulet LP, et al. Adult Asthma Consensus Guidelines Update 2003. *Can Respir J* 2004 May;11(Suppl A):9A-18A.
- (40) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. 2008.
- (41) Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. 2009.
- (42) Devereux G. The increase in the prevalence of asthma and allergy: food for thought. *Nat Rev Immunol* 2006 Nov;6(11):869-74.
- (43) Organisation Mondiale de la Santé. Asthme. Disponible à : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/fr/index.html> (Récupéré le 7 mai 2009).
- (44) Organisation Mondiale de la Santé. Affection respiratoire: Asthme. Disponible à : <http://www.who.int/respiratory/asthma/fr/> (récupéré le 7 mai 2009).
- (45) Association pulmonaire du Québec. Asthme. Disponible à : <http://www.pq.poumon.ca/diseases-maladies/asthma-asthme/> (Récupéré le 7 mai 2009).
- (46) Statistiques Canada. CANSIM, tables 105-0401. Disponible à : <http://cansim2.statcan.ca/cgi-win/CNSMCGI.PGM> (Récupéré le 4 mai 2009).
- (47) Holgate ST. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Dec;104(6):1139-46.
- (48) Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999 Aug;29(8):1023-32.
- (49) Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2005 May;115(5):925-7.
- (50) Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Jul 15;174(2):112-9.
- (51) Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985 May;75(5):859-68.
- (52) Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997 Jun;99(6 Pt 1):763-9.

- (53) Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990 Aug 23;323(8):502-7.
- (54) Hogaboam CM, Carpenter KJ, Schuh JM, Buckland KF. *Aspergillus* and asthma--any link? *Med Mycol* 2005 May;43 Suppl 1:S197-S202.
- (55) Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 May;161(5):1501-7.
- (56) Gern J, Brooks D, Meyer P, Chang A. Bidirectional interactions between viral respiratory illnesses and cytokine responses in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(1):72-8.
- (57) Nafstad P, Kongerud J, Botten G, Hagen JA, Jaakkola JJ. The role of passive smoking in the development of bronchial obstruction during the first 2 years of life. *Epidemiology* 1997 May;8(3):293-7.
- (58) Environmental tobacco smoke: a hazard to children. American Academy of Pediatrics Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 1997 Apr;99(4):639-42.
- (59) Malo JL, Lemiere C, Gautrin D, Labrecque M. Occupational asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004 Jan;10(1):57-61.
- (60) Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997 May 17;349(9063):1465-9.
- (61) Newman LS. Occupational asthma. Diagnosis, management, and prevention. *Clin Chest Med* 1995 Dec;16(4):621-36.
- (62) Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004 Sep 9;351(11):1057-67.
- (63) Anto JM, Soriano JB, Sunyer J, Rodrigo MJ, Morell F, Roca J, et al. Long term outcome of soybean epidemic asthma after an allergen reduction intervention. *Thorax* 1999 Aug;54(8):670-4.
- (64) Chen LL, Tager IB, Peden DB, Christian DL, Ferrando RE, Welch BS, et al. Effect of ozone exposure on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Chest* 2004 Jun;125(6):2328-35.
- (65) Marks GB, Colquhoun JR, Girgis ST, Koski MH, Treloar AB, Hansen P, et al. Thunderstorm outflows preceding epidemics of asthma during spring and summer. *Thorax* 2001 Jun;56(6):468-71.

- (66) Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Jun;115(6):1238-48.
- (67) Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005 Jun;115(6):1109-17.
- (68) National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-full report 2007. 2007.
- (69) Boulet LP, Bai TR, Becker A, Berube D, Beveridge R, Bowie DM, et al. What is new since the last (1999) Canadian Asthma Consensus Guidelines? *Can Respir J* 2001 Mar;8 Suppl A:5A-27A.
- (70) Global Initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2002. Report No.: NIH Pub No.: 02-3659.
- (71) Becker A, Lemiere C, Berube D, Boulet LP, Ducharme FM, FitzGerald M, et al. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus guidelines, 2003. *CMAJ* 2005 Sep 13;173(6 Suppl):S3-11.
- (72) NAEPP Expert Panel Report. Managing Asthma During Pregnancy: Recommendations for Pharmacologic Treatment-2004 Update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005;115:34-46.
- (73) Adams NP BJLTJP. Inhaled fluticasone versus placebo for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* . 2004.
Ref Type: Generic
- (74) Masoli M, Holt S, Weatherall M, Beasley R. The dose-response relationship of inhaled corticosteroids in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004 Mar;4(2):144-8.
- (75) Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990 Oct;142(4):832-6.
- (76) Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996 Apr;51(4):411-4.
- (77) Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991 Aug 8;325(6):388-92.
- (78) Kerrebijn KF, van Essen-Zandvliet EE, Neijens HJ. Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial

responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987 Apr;79(4):653-9.

- (79) Sin DD, Man J, Sharpe H, Gan WQ, Man SF. Pharmacological management to reduce exacerbations in adults with asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004 Jul 21;292(3):367-76.
- (80) Adams RJ, Fuhlbrigge A, Finkelstein JA, Lozano P, Livingston JM, Weiss KB, et al. Impact of inhaled antiinflammatory therapy on hospitalization and emergency department visits for children with asthma. *Pediatrics* 2001 Apr;107(4):706-11.
- (81) Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Oct 15;170(8):836-44.
- (82) Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997 Nov 13;337(20):1405-11.
- (83) Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Jul;160(1):126-31.
- (84) Shapiro G, Bronsky EA, LaForce CF, Mendelson L, Pearlman D, Schwartz RH, et al. Dose-related efficacy of budesonide administered via a dry powder inhaler in the treatment of children with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr* 1998 Jun;132(6):976-82.
- (85) Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Jul;175(1):150-4.
- (86) Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000 Aug 3;343(5):332-6.
- (87) Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003 Mar 3;178(5):223-5.
- (88) Ducharme FM. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence. *British Medical Journal* 2002 Jun 29;324(7353):1545-1548A.
- (89) ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 32, November 2001 (replaces Technical Bulletin Number

181, June 1993, and Committee Opinion Number 241, September 2000).
Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001 Nov;98(5 Pt 1):879-88.

- (90) National Institutes of Health Wgrohbpip. National high blood pressure education program report. National Institutes of Health, Bethesda (MD); 2000. Report No.: Report no. 00-3029.
- (91) Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Oct;158(4):1091-5.
- (92) Liu S, Wen SW, Demissie K, Marcoux S, Kramer MS. Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Jan;184(2):90-6.
- (93) Lehrer S, Stone J, Lapinski R, Lockwood CJ, Schachter BS, Berkowitz R, et al. Association between pregnancy-induced hypertension and asthma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993 May;168(5):1463-6.
- (94) Holt PG, Sly PD. Interactions between respiratory tract infections and atopy in the aetiology of asthma. *European Respiratory Journal* 2002 Mar;19(3):538-45.
- (95) Perlow JH, Montgomery D, Morgan MA, Towers CV, Porto M. Severity of asthma and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Oct;167(4 Pt 1):963-7.
- (96) Dombrowski M. Asthma and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;108(3):667-81.
- (97) Breton MC, Martel MJ, Vilain A, Blais L. Inhaled corticosteroids during pregnancy: a review of methodologic issues. *Respir Med* 2008 Jun;102(6):862-75.
- (98) Cousins L. Fetal oxygenation, assessment of fetal well-being, and obstetric management of the pregnant patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Feb;103(2 Pt 2):S343-S349.
- (99) Rey E, Boulet LP. Pregnancy plus - Asthma in pregnancy
2. *British Medical Journal* 2007 Mar 17;334(7593):582-5.
- (100) Dombrowski MP, Bottoms SF, Boike GM, Wald J. Incidence of preeclampsia among asthmatic patients lower with theophylline. *Am J Obstet Gynecol* 1986 Aug;155(2):265-7.
- (101) Blais L, Beauchesne MF, Lemiere C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol* 2009 Dec;124(6):1229-34.

- (102) Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988 Mar;81(3):509-17.
- (103) Juniper EF NM. Effect of pregnancy on asthma: a critical appraisal of the literature. *Voir notes* 1993;223-49.
- (104) Hanania N, Belfort M. Acute asthma in pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33(10):S319-S324.
- (105) Abuhamad AZ. ACOG Practice Bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 98, October 2008 (replaces Practice Bulletin number 58, December 2004). *Ultrasonography in pregnancy. Obstet Gynecol* 2008 Oct;112(4):951-61.
- (106) Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology* 1998 Jul;58(1):2-5.
- (107) Rotschild A, Solimano A, Sekhon HS, Massoud EA, Thurlbeck WM. Effect of triamcinolone acetonide on the development of the pulmonary airways in the fetal rat. *Pediatr Pulmonol* 1997 Feb;23(2):76-86.
- (108) Wise LD, Vetter CM, Anderson CA, Antonello JM, Clark RL. Reversible effects of triamcinolone and lack of effects with aspirin or L-656,224 on external genitalia of male Sprague-Dawley rats exposed in utero. *Teratology* 1991 Nov;44(5):507-20.
- (109) Sakamoto MK, Nakamura K, Handa J, Kihara T, Tanimura T. Studies of variant palatal rugae in normal and corticosteroid-treated mouse embryos. *Anat Rec* 1991 May;230(1):121-30.
- (110) Murphy VE, Zakar T, Smith R, Giles WB, Gibson PG, Clifton VL. Reduced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased birth weight centile in pregnancies complicated by asthma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Apr;87(4):1660-8.
- (111) Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999 Mar;93(3):392-5.
- (112) Dombrowski MP, Brown CL, Berry SM. Preliminary experience with triamcinolone acetonide during pregnancy. *J Matern Fetal Med* 1996 Nov;5(6):310-3.
- (113) SteniusAarniala BSM, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996 Apr;51(4):411-4.

- (114) Kallen B, Olausson PO. Use of anti-asthmatic drugs during pregnancy. Congenital malformations in the infants. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2007;63:383-8.
- (115) Kallen BAJ, Olausson PO. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003 May;17(3):255-61.
- (116) Silverman M, Sheffer A, Diaz PV, Lindmark B, Radner F, Broddene M, et al. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide. *Annals of Allergy Asthma & Immunology* 2005 Dec;95(6):566-70.
- (117) Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Johnson D, Chambers CD. Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:503-9.
- (118) Olesen C, Thrane N, Nielsen GL, Sorensen HT, Olsen J. A population-based prescription study of asthma drugs during pregnancy: changing the intensity of asthma therapy and perinatal outcomes. *Respiration* 2001;68(3):256-61.
- (119) Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004 Jun;113(6):1040-5.
- (120) Namazy J, Schatz M, Long L, Lipkowitz M, Lillie MA, Voss M, et al. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2004 Mar;113(3):427-32.
- (121) Blais L, Beauchesne M-F, Rey É, Malo JL, Forget A. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among asthmatic women. *Thorax* 2006;In press.
- (122) Éricson A and Källén B. Use of drugs during pregnancy-Unique Swedish registration method that can be improved. 1999. Report No.: 1:8.
- (123) World Health Organization. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. 2006.
- (124) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, GilstrapIII LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. Twenty-Second ed. McGraw-Hill; 2005.
- (125) World Health Organization. The OBSQUID Project: quality development in perinatal care, final report. *Publ Eur Serv*; 1995.
- (126) Schatz M. Is maternal asthma a life or death issue for the baby? *Thorax* 2009;64:93-5.

- (127) Raymond EG, Cnattingius S, Kiely JL. Effects of Maternal Age, Parity, and Smoking on the Risk of Stillbirth. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1994 Apr;101(4):301-6.
- (128) Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *British Medical Journal* 1998 May 16;316(7143):1483-7.
- (129) Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998 Jan 15;338(3):147-52.
- (130) Gupta PC, Subramoney S. Smokeless tobacco use and risk of stillbirth - A cohort study in Mumbai, India. *Epidemiology* 2006 Jan;17(1):47-51.
- (131) Stephansson O, Dickman PW, Johansson AL, Cnattingius S. The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in Sweden. *International Journal of Epidemiology* 2001 Dec;30(6):1296-301.
- (132) Fretts RC, Schmittdiel J, McLean FH, Usher RH, Goldman MB. Increased maternal age and the risk of fetal death. *N Engl J Med* 1995 Oct 12;333(15):953-7.
- (133) Huang DY, Usher RH, Kramer MS, Yang H, Morin L, Fretts RC. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstetrics and Gynecology* 2000 Feb;95(2):215-21.
- (134) Froen JF, Arnestad M, Frey K, Vege A, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: Epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001 Mar;184(4):694-702.
- (135) Fretts RC, Usher RH. Causes of fetal death in women of advanced maternal age. *Obstetrics and Gynecology* 1997 Jan;89(1):40-5.
- (136) Bateman BT, Simpson LL. Higher rate of stillbirth at the extremes of reproductive age: a large nationwide sample of deliveries in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Mar;194(3):840-5.
- (137) Haglund B, Cnattingius S, Nordstrom ML. Social differences in late fetal death and infant mortality in Sweden 1985-86. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 1993;7:33-44.
- (138) Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J. Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol* 2005 Aug;106(2):250-9.

- (139) Yudkin PL, Wood L, Redman CW. Risk of unexplained stillbirth at different gestational ages. *Lancet* 1987 May 23;1(8543):1192-4.
- (140) Kleinman JC, Pierre MB, Madans JH, Land GH, Schramm WF. The Effects of Maternal Smoking on Fetal and Infant-Mortality. *American Journal of Epidemiology* 1988 Feb;127(2):274-82.
- (141) Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *American Journal of Epidemiology* 2001 Aug 15;154(4):322-7.
- (142) Uncu Y, Ozcakil A, Ercan K, Bilgel N, Uncu G. Pregnant women quit smoking; What about fathers? Survey study in Bursa Region, Turkey. *Croatian Medical Journal* 2005 Oct;46(5):832-7.
- (143) Meyer M, Jonas B, Tonascia J. Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1976;103:464-76.
- (144) Schneeweiss S, Glynn RJ, Tsai EH, Avorn J, Solomon DH. Adjusting for unmeasured confounders in pharmacoepidemiologic claims data using external information. *Epidemiology* 2005 Jan;16(1):17-24.
- (145) Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991 Jan 15;133(2):144-53.
- (146) Suissa S. The case-time-control design. *Epidemiology* 1995 May;6(3):248-53.
- (147) Brumback BA, Hernan MA, Haneuse SJ, Robins JM. Sensitivity analyses for unmeasured confounding assuming a marginal structural model for repeated measures. *Stat Med* 2004 Mar 15;23(5):749-67.
- (148) Cain KC, Breslow NE. Logistic regression analysis and efficient design for two-stage studies. *Am J Epidemiol* 1988 Dec;128(6):1198-206.
- (149) Schneeweiss S. Sensitivity analysis and external adjustment for unmeasured confounders in epidemiologic database studies of therapeutics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006 May;15(5):291-303.
- (150) Bross ID. Spurious effects from an extraneous variable. *J Chronic Dis* 1966 Jun;19(6):637-47.
- (151) Sturmer T, Schneeweiss S, Avorn J, Glynn RJ. Adjusting effect estimates for unmeasured confounding with validation data using propensity score calibration. *American Journal of Epidemiology* 2005 Aug 1;162(3):279-89.
- (152) Collet JP, Schaubel D, Hanley J, Sharpe C, Boivin JF. Controlling confounding when studying large pharmacoepidemiologic databases: a case study of the two-stage sampling design. *Epidemiology* 1998 May;9(3):309-15.

- (153) Schaubel D, Hanley J, Collet JP, Bolvin JF, Sharpe C, Morrison HI, et al. Two-stage sampling for etiologic studies. Sample size and power. *Am J Epidemiol* 1997 Sep 1;146(5):450-8.
- (154) White JE. A two stage design for the study of the relationship between a rare exposure and a rare disease. *Am J Epidemiol* 1982 Jan;115(1):119-28.
- (155) Walker AW. Anamorphic analysis:sampling and estimation for covariate effects when both exposure and disease are know. *Biometrics* 1982;32:1025-32.
- (156) Cain KC, Breslow NE. Logistic regression analysis and efficient design for two-stage studies. *Am J Epidemiol* 1988 Dec;128(6):1198-206.
- (157) Rosenbaum P, Rubin B. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biometrika* 1983;70(1):41-55.
- (158) Sturmer T, Glynn RJ, Rothman KJ, Avorn J, Schneeweiss S. Adjustments for unmeasured confounders in pharmacoepidemiologic database studies using external information. *Med Care* 2007 Oct;45(10 Supl 2):S158-S165.
- (159) Blais L, Beauchesne MF. Use of inhaled corticosteroids following discharge from an emergency department for an acute exacerbation of asthma. *Thorax* 2004 Nov;59(11):943-7.
- (160) Blais L, Beauchesne MF, Rey E, Malo JL, Forget A. Use of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and the risk of congenital malformations among women with asthma. *Thorax* 2007 Apr;62(4):320-8.
- (161) Marceau C, Lemièrre C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:574-81.
- (162) Martel MJ, Rey É, Beauchesne M-F, Perreault S, Lefebvre G, Forget A, et al. Use of inhaled corticosteroids during pregnancy and risk of pregnancy induced hypertension: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:230-3.
- (163) martel M, Rey E, Beauchesne M-F, Perreault S, Forget A, Maghni K, et al. Use of short-acting beta-agonists during pregnancy and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Allergy Clin Immunol* 2007.
- (164) Régie de l'assurance maladie du Québec. Banque de la régie. 2005.
Ref Type: Internet Communication
- (165) Régie de l'assurance maladie du Québec. Statistiques annuelles. Québec; 1997 Oct 1.
- (166) World Health Organization. International Classification of Deseases, Ninth Revision (ICD-9). 1977.

- (167) Blais L, Lemièrre C, Menzies D, Berbiche D. Validity of asthma diagnoses recorded in the Medical Services database of Quebec. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2005 Dec 23;15 :245-52.
- (168) Wilcox AJ, Skjaerven R. Birth weight and perinatal mortality: the effect of gestational age. *Am J Public Health* 1992 Mar;82(3):378-82.
- (169) Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Jan;182(1 Pt 1):198-206.
- (170) Kaufman JS, Kaufman S. Assessment of structured socioeconomic effects on health. *Epidemiology* 2001 Mar;12(2):157-67.
- (171) Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology* 1999 Jan;10(1):37-48.
- (172) Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. Second ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- (173) Greenland S, Brumback B. An overview of relations among causal modelling methods. *Int J Epidemiol* 2002 Oct;31(5):1030-7.
- (174) Collet JP, Schaubel D, Hanley J, Sharpe C, Boivin JF. Controlling confounding when studying large pharmacoepidemiologic databases: a case study of the two-stage sampling design. *Epidemiology* 1998 May;9(3):309-15.
- (175) Enriquez R, Wu PS, Griffin MR, Gebretsadik T, Shintani A, Mitchel E, et al. Cessation of asthma medication in early pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006 Jul;195(1):149-53.
- (176) Fitzsimons R, Greenberger PA, Patterson R. Outcome of pregnancy in women requiring corticosteroids for severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986 Aug;78(2):349-53.
- (177) Morrison JC. Preterm birth: a puzzle worth solving. *Obstet Gynecol* 1990 Jul;76(1 Suppl):5S-12S.
- (178) Tilley BC, Barnes AB, Bergstralh E, Labarthe D, Noller KL, Colton T, et al. A comparison of pregnancy history recall and medical records. Implications for retrospective studies. *Am J Epidemiol* 1985 Feb;121(2):269-81.
- (179) Paganini-Hill A, Ross RK. Reliability of recall of drug usage and other health-related information. *Am J Epidemiol* 1982 Jul;116(1):114-22.

- (180) Van den Brandt PA, Petri H, Dorant E, Goldbohm RA, Van de CS. Comparison of questionnaire information and pharmacy data on drug use. *Pharm Weekbl [Sci]* 1991 Apr 26;13(2):91-6.
- (181) West SL, Savitz DA, Koch G, Strom BL, Guess HA, Hartzema A. Recall accuracy for prescription medications: self-report compared with database information. *Am J Epidemiol* 1995 Nov 15;142(10):1103-12.
- (182) De Jong van den Berg LT, Feenstra N, Sorensen HT, Cornel MC. Improvement of drug exposure data in a registration of congenital anomalies. Pilot-study: pharmacist and mother as sources for drug exposure data during pregnancy. EuroMAP Group. European Medicine and Pregnancy Group. *Teratology* 1999 Jul;60(1):33-6.
- (183) Devlieger H, Martens G, Bekaert A. Social inequalities in perinatal and infant mortality in the northern region of Belgium (the Flanders). *Eur J Public Health* 2005 Feb;15(1):15-9.
- (184) Hendler I, Schatz M, Momirova V, Wise R, Landon M, Mabie W, et al. Association of obesity with pulmonary and nonpulmonary complications of pregnancy in asthmatic women. *Obstet Gynecol* 2006 Jul;108(1):77-82.
- (185) Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J. Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol* 2005 Aug;106(2):250-9.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Équivalences posologiques proposées de corticostéroïdes inhalés

Équivalences posologiques proposées de corticostéroïdes inhalés			
Produits	Dose quotidienne (µg /jour)		
	Faible	intermédiaire	Élevée
Béclométhasone dipropionate	200-500	501-1000	1001 -2000
Budésonide	200-400	401-800	801- 1 600
Flunisolide	500-1000	1001-2000	> 2000
Fluticasone	100- 250	251 -500	501-1000
Ciclesonide	80-160	160-320	320-1280
Fuorate de mométasone	200-400	401-800	801-1200
Acétonide de triamcinolone	400-1000	1001-2000	> 2000

Comparaisons effectuées à partir de données d'efficacité

Boulet LP, Becker A, Berube D, Beveridge R, Ernst P. Canadian Asthma Consensus Report, 1999.
Canadian Asthma Consensus Group. CMAJ 1999 Nov 30;161(11 Suppl):S1-61

ANNEXE 2 : Sélection des femmes enceintes

Codes d'actes obstétricaux et diagnostics utilisés pour sélectionner les femmes enceintes

Codes d'actes obstétricaux :

64, 67, 72, 73, 76, 77, 109, 679, 818, 834, 861, 909-911, 913, 921, 923, 985, 6070, 6430, 6451, 6452, 6457, 6817, 6900-6903, 6905-6930, 6933-6953, 6960, 6961, 8192, 8193, 8306, 8308, 8311-8313, 8317-8319, 8323, 8324, 8685, 9066, 9138, 9156, 9157, 9166, 9167, 9300, 9959, 9970, 10021, 11010, 12010, 52065, 81012, 81022, 81182, 81192, 81920, 81930, 81940, 81950, 82823

Codes diagnostics (CIM-9) :

236.1, 611.0, 611.2, 630, 631, 632, 633, 633.0, 633.1, 633.2, 633.8, 633.9, 634, 634.0, 634.9, 635, 635.0, 635.9, 636, 636.0, 636.9, 637, 637.0, 637.9, 638, 638.0, 638.9, 639, 639.0, 639.6, 639.8, 639.9, 640, 640.0, 640.8, 640.9, 641, 641.0, 641.1, 641.2, 641.3, 641.8, 641.9, 642, 642.0, 642.7, 642.9, 643, 643.0, 643.1, 643.2, 643.8, 643.9, 644, 644.0, 644.1, 644.2, 645, 646, 646.0, 646.9, 647, 647.0, 647.9, 648, 648.0, 648.9, 650, 651, 651.0, 651.9, 652, 652.0, 652.9, 653, 653.0, 653.9, 654, 654.0, 654.9, 655, 655.0, 655.9, 656, 656.0, 656.9, 657, 658, 658.0, 658.1, 658.2, 658.3, 658.4, 658.8, 658.9, 659, 659.0, 659.9, 660, 660.0, 660.9, 661, 661.0, 661.1, 661.2, 661.3, 661.4, 661.9, 662, 662.0, 662.1, 662.2, 662.3, 663, 663.0, 663.6, 663.8, 663.9, 664, 664.0, 664.1, 664.2, 664.3, 664.4, 664.5, 664.8, 665, 665.0, 665.9, 666, 666.0, 666.3, 667, 667.0, 667.1, 668, 668.0, 668.1, 668.2, 668.8, 668.9, 669, 669.0, 669.9, 670, 671, 671.0, 671.5, 671.8, 671.9, 672, 673, 673.0, 673.3, 673.8, 674, 674.0, 674.4, 674.8, 674.9, 675, 675.0, 675.1, 675.2, 675.8, 675.9, 676, 676.0, 676.6, 676.8, 676.9, 796.5,

V22, V22.0, V22.1, V22.2, V23, V23.0, V23.6, V23.8, V23.9, V24, V24.0, V24.1, V24.2, V27, V27.0, V27.7, V27.9, V28, V28.0, V28.6, V28.8, V28.9, V30, V61.5, V61.6, V61.7, V72.4

ANNEXE 3 : Formulaire de collecte de données

Formulaire de collecte de données

Projet de recherche sur :

Le risque de mortinaissance et de mortalité périnatale en association avec la prise de corticostéroïdes inhalés pendant la grossesse chez les femmes asthmatiques.

Compléter et retourner ce formulaire à:

Marie-Claude Breton
Faculté de pharmacie, Université de Montréal
C.P. 6128, succursale Centre-ville
Montréal (Québec)
H3C 3J7

Identification

NAM brouillé de la patiente:

Hôpital de saisie: _____

Date de saisie (jour/mois/année): _____

Date de naissance de la mère (jour/mois/année): _____

Antécédents familiaux

- | | | | |
|-----------------------------|--------------------|-----|-----|
| 1. Hypertension : | données manquantes | oui | non |
| 2. Diabète : | données manquantes | oui | non |
| 3. Anomalies congénitales : | données manquantes | oui | non |

Si oui spécifiez :

- | | | | |
|-------------|--------------------|-----|-----|
| 4. Autres : | données manquantes | oui | non |
|-------------|--------------------|-----|-----|

Si oui spécifiez :

Antécédents médicaux de la mère

- | | | | |
|--|--------------------|-----|-----|
| 1. Asthme actif : | données manquantes | oui | non |
| 2. Hypertension de grossesse: | données manquantes | oui | non |
| 3. Diabète gestationnel : | données manquantes | oui | non |
| 4. Affection de la thyroïde : | données manquantes | oui | non |
| 5. Dyscrasies sanguines:
(incluant thrombophilie) | données manquantes | oui | non |

Grossesses antérieures

1. Nombre total de grossesses antérieures : _____
2. Nombre de grossesses à terme : _____
3. Nombre de prématurés (< 37 semaines): _____
4. Nombre de naissances vivantes : _____
5. Nombre de bébés de petit poids (< 2500g): _____
6. Nombre de mortinaissance : _____
7. Nombre de mortalité périnatale : _____

Habitudes de vie pendant la grossesse

- | | | | |
|---|--------------------|-----|-----|
| 1. Irradiations ou radiographie : | données manquantes | oui | non |
| 2. Traumatisme ayant conduit à l'hôpital > 24 heures: | données manquantes | oui | non |
| 3. Immunoglobine anti-d : | données manquantes | oui | non |
| 4. Infection virale : | données manquantes | oui | non |
| a. varicelle : | données manquantes | oui | non |
| b. herpès génital : | données manquantes | oui | non |
| c. 5 ^{ème} maladie : | données manquantes | oui | non |
| d. Toxoplasmose : | données manquantes | oui | non |
| e. Rubéoles : | données manquantes | oui | non |
| f. Streptocoques B : | données manquantes | oui | non |
| g. Parvovirus 19 : | données manquantes | oui | non |
| h. Listeria : | données manquantes | oui | non |
| i. Cytomégalovirus : | données manquantes | oui | non |
| j. Autres infections virales : | données manquantes | oui | non |

Si oui spécifiez :

- | | | | |
|--------------|--------------------|-----|-----|
| 5. Drogues : | données manquantes | oui | non |
|--------------|--------------------|-----|-----|

Si oui (types et fréquence) : intraveineuse :

nasale : _____

inhalé : _____

autres : _____

- | | | | |
|-------------|--------------------|---------------------|----------|
| 6. Alcool : | données manquantes | non ou à l'occasion | régulier |
|-------------|--------------------|---------------------|----------|

Si régulier (fréquence) :

- | | | | |
|----------------|--------------------|-----|-----|
| 7. Cigarettes: | données manquantes | oui | non |
|----------------|--------------------|-----|-----|

Si oui nombre par jour : _____

Si arrêt pendant la grossesse, à quel trimestre? :

trimestre 1 trimestre 2 trimestre 3

- | |
|-----------------------|
| 8. Type d'occupation: |
|-----------------------|

Caractéristiques physiques de la mère

1. Taille de la mère : _____ cm
2. Poids lors de la 1^{ière} visite prénatale : _____
 - a. Nombre de semaine de gestation à la 1^{ière} visite: _____
3. Poids à la fin de la grossesse : _____
 - a. Nombre de semaine de gestation à la fin de la grossesse: _____

Échographie pendant la grossesse

1. Échographie : données manquantes oui non
 Si oui est-ce qu'il y a une ou des malformations congénitales : _____
2. Amniocentèse : données manquantes oui non
 Si oui est-ce qu'il y a anomalie du caryotype : _____

Diagnostics de complication de la grossesse

- | | | | |
|---------------------------------------|--------------------|-----|-----|
| 1. Rupture prématurée des membranes : | données manquantes | oui | non |
| 2. Travail prématuré (<37 semaines): | données manquantes | oui | non |
| 3. Décollement placentaire : | données manquantes | oui | non |
| 4. Infection urinaire basse : | données manquantes | oui | non |
| 5. Pyélonéphrite aigue : | données manquantes | oui | non |
| 6. Pneumonie : | données manquantes | oui | non |
| 7. Asthme décompensé : | données manquantes | oui | non |
| 8. Anomalie du placenta : | données manquantes | oui | non |
| a. Insuffisance placentaire : | données manquantes | oui | non |
| b. Abruption du placenta : | données manquantes | oui | non |
| c. Placenta previa : | données manquantes | oui | non |
| 9. Affection du liquide amniotique : | données manquantes | oui | non |
| 10. Corde autour du cou : | données manquantes | oui | non |
| 11. Autres complications : | données manquantes | oui | non |
- Si oui spécifiez : _____

Issue de la grossesse

1. Date de l'accouchement (jour/mois/année): _____
2. Lieu de l'accouchement : _____
3. Issue de l'accouchement : _____ données manquantes vivant mort-né
4. Travail : _____ données manquantes induit spontané stimulé
5. Nombre de semaine de gestation : _____
6. Mode d'accouchement: _____ données manquantes césarienne en cours de travail
- _____ vaginal césarienne sans travail
- Si césarienne spécifiez la raison : _____
7. Complications à l'accouchement: _____ données manquantes oui non
- Si oui spécifiez : _____
- _____
8. Poids du bébé : _____ g
9. Sexe du bébé: _____ données manquantes masculin féminin
10. Malformations congénitales : _____ données manquantes oui non
- Si oui spécifiez : _____

Si grossesse multiple

- | | | | |
|----------------------------------|--------------------|----------|---------|
| 11. Poids du bébé 2 : _____g | | | |
| 12. Sexe du bébé 2: | données manquantes | masculin | féminin |
| 13. Malformations congénitales : | | ignore | oui non |
| Si oui spécifiez : | | | |
| _____ | | | |
| 14. Poids du bébé 3 : _____g | | | |
| 15. Sexe du bébé 3: | données manquantes | masculin | féminin |
| 16. Malformations congénitales : | données manquantes | oui | non |
| Si oui spécifiez : | | | |

ANNEXE 4 : Interfaces utilisées pour l'entrée des données obtenues dans le dossier médical de la mère

Medical - 25-février-10 01:10 PM

No de grossesse: Aller à: Hôpital de saisie:

NAM: Date de saisie: 25-févr-10

Antécédents Habitudes Diagnostics et échographie Accouchement

1. Date de naissance de la mère:

Antécédents médicaux familiaux

1. Hypertension:

2. Diabète:

3. Ano.congénitale:

Si oui, spécifiez:

4. Autres:

Si oui, spécifiez:

	Spécifiez autres
*	

Antécédents médicaux de la mère

1. Asthme actif:

2. Hypertension de grossesse:

3. Diabète gestationnel:

4. Affection de la thyroïde:

5. Dyscrasies sanguines (incluant thrombophilie):

Grossesses antérieures

1. Nombre total de grossesse antérieures (G):

2. Nombre de grossesses à terme (P):

3. Nombre de prématurés (< 37 semaines):

4. Nombre de naissances vivantes:

5. Nombre de bébés de petit poids (< 2500 g):

6. Nombre de mortinaissance:

7. Nombre de mortalité périnatale:

Imprimer ce questionnaire Nouveau Quitter

Medical - 25-février-10 01:12 PM

No de grossesse: Aller à: Hôpital de saisie:

NAM: Date de saisie: 25-févr-10

Antécédents **Habitudes** Diagnostics et échographie Accouchement

Habitudes de vie pendant la grossesse

1. Irradiations ou radiographie:

2. Traumatisme ayant conduit à l'hôpital > 24 heures:

3. Immunoglobine anti-d:

4. Infections anti-virales

Varicelle:

Herpès génital:

Sième maladie:

Toxoplasmose:

Rubéoles:

Streptocoques B:

Parvovirus 19:

Listeria:

Cytomegalovirus:

Autre infection virale:

Si oui, spécifiez: Autre infection virale

5. Drogues

Drogues (type et fréquence):

Intra-veineuses:

Nasal:

Autre:

6. Alcool

Alcool:

Fréquence:

7. Cigarettes (nombre par jour):

8. Type d'occupation:

Imprimer ce questionnaire Nouveau Quitter

Medical - 25-février-10 01:15 PM

No de grossesse: Aller à: Hopital de saisie:

NAM: Date de saisie: 25-févr-10

Antécédents Habitudes **Diagnostics et échographie** Accouchement

Caractéristiques physiques de la mère

1. Taille de la mère: cm

2. Poids lors de la 1ère visite prénatale:

2A. Nb. de semaine de gestation 1ère visite:

3. Poids à la fin de la grossesse:

3A. Nb. de semaine de gestation fin grossesse:

Diagnostics de complication de la grossesse

1. Rupture prématurée des membranes:

2. Travail prématuré (< 37 semaines):

3. Décollement placentaire:

4. Infection urinaire basse:

5. Pylonéphrite aiguë:

6. Pneumonie:

7. Asthme décompensé:

Échographies pendant la grossesse

1. Échographie:

Si oui, malformations congénitales?:

2. Amniocentèse:

Si oui, anomalie du caryotype?:

8. Anomalies du placenta

8A. Insuffisance placentaire

8B. Abruption du placenta:

8C. Placenta previa:

9. Affection amiotique:

10. Cord loops:

11. Autres complications:

Si oui, spécifiez:

Complications	
*	

Imprimer ce questionnaire Nouveau Quitter

Medical - 25-février-10 01:22 PM

No de grossesse: Aller à: Hôpital de saisie:
NAM: Date de saisie: 25-févr-10

Antécédents Habitudes Diagnostics et échographie **Accouchement**

Issue de la grossesse

1. Date de l'accouchement:

2. Lieu de l'accouchement:

3. Issue de l'accouchement:

4. Travail:

5. Nombre de sem. de gestation:

6. Mode d'accouchement:

Spécifier la raison:

7. Complication de l'accouchement (hémorragie, etc.):

Si oui, spécifiez:

1) 9. Poids du bébé (g): 10. Sexe du bébé:

11. Malformations congénitales:

Si oui, spécifiez:

2) 12. Poids du bébé (g): 13. Sexe du bébé:

14. Malformations congénitales:

Si oui, spécifiez:

3) 15. Poids du bébé (g): 16. Sexe du bébé:

17. Malformations congénitales:

Si oui, spécifiez:

Imprimer ce questionnaire Nouveau Quitter

Autorisations des coauteurs



Non de l'étudiant :

Marie-Claude Breton

Nom du programme :

Ph.D. en Science pharmaceutiques - Médicament et santé des populations

Les articles suivant sont destinés à être inclus dans ma thèse de doctorat :

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009;64:1001-6.

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. A two-stage sampling study on the risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. (en revision)

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. Risk of Perinatal Mortality Associated With Inhaled Corticosteroids Use for the Treatment of Asthma During Pregnancy. (en revision)

À titre de coauteur des articles identifiés ci-dessus, je suis d'accord pour que Marie-Claude Breton inclue ces articles dans sa thèse de doctorat qui a pour titre « Le risque de mortalité périnatal associé avec l'utilisation de corticostéroïdes inhalés pour le traitement de l'asthme pendant la grossesse. »

Évelyne Rey, MD

Coauteur

Autorisation des coauteurs pour un ou des articles inclus dans la thèse

Non de l'étudiant :

Marie-Claude Breton

Nom du programme :

Ph.D. en Science pharmaceutiques - Médicament et santé des populations

Les articles suivant sont destinés à être inclus dans ma thèse de doctorat :

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009;64:1001-6.

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. A two-stage sampling study on the risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. (en revision)

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. Risk of Perinatal Mortality Associated With Inhaled Corticosteroids Use for the Treatment of Asthma During Pregnancy. (en revision)

À titre de coauteur des articles identifiés ci-dessus, je suis d'accord pour que Marie-Claude Breton inclue ces articles dans sa thèse de doctorat qui a pour titre « Le risque de mortalité périnatal associé avec l'utilisation de corticostéroïdes inhalés pour le traitement de l'asthme pendant la grossesse. »

Catherine Lemièrre, MD

Coauteur

Autorisation des coauteurs pour un ou des articles inclus dans la thèse

Non de l'étudiant :
Marie-Claude Breton

Nom du programme :
Ph.D. en Science pharmaceutiques - Médicament et santé des populations

Les articles suivant sont destinés à être inclus dans ma thèse de doctorat :

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009;64:1001-6.

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. A two-stage sampling study on the risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. (en revision)

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. Risk of Perinatal Mortality Associated With Inhaled Corticosteroids Use for the Treatment of Asthma During Pregnancy. (en revision)

À titre de coauteur des articles identifiés ci-dessus, je suis d'accord pour que Marie-Claude Breton inclue ces articles dans sa thèse de doctorat qui a pour titre « Le risque de mortalité périnatal associé avec l'utilisation de corticostéroïdes inhalés pour le traitement de l'asthme pendant la grossesse. »

Amélie Forget, MSc
Coauteur

Autorisation des coauteurs pour un ou des articles inclus dans la thèse

Non de l'étudiant :

Marie-Claude Breton

Nom du programme :

Ph.D. en Science pharmaceutiques - Médicament et santé des populations

Les articles suivant sont destinés à être inclus dans ma thèse de doctorat :

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009;64:1001-6.

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. A two-stage sampling study on the risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. (en revision)

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. Risk of Perinatal Mortality Associated With Inhaled Corticosteroids Use for the Treatment of Asthma During Pregnancy. (en revision)

À titre de coauteur des articles identifiés ci-dessus, je suis d'accord pour que Marie-Claude Breton inclue ces articles dans sa thèse de doctorat qui a pour titre « Le risque de mortalité périnatal associé avec l'utilisation de corticostéroïdes inhalés pour le traitement de l'asthme pendant la grossesse. »

Lucie Blais, PhD

Coauteur

Autorisations des éditeurs

Autorisation de l'éditeur pour un article inclus dans la thèse**Identification de la revue :**

Thorax
BMJ Publishing Group Ltd
BMA House
Tavistock Square
London
WC1H 9JR

Identification de l'article :

Breton M-C, Beauchesne M-F, Lemièrre C, Rey É, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax* 2009;64:1001-6.

L'étudiante, Marie-Claude Breton, a obtenu la permission d'inclure l'article ci-dessus dans sa thèse de doctorat qui a pour titre : « *Le Risque de mortalité périnatale associé avec l'utilisation de corticostéroïdes inhalés pour le traitement de l'asthme pendant la grossesse* ».

Numéro de licence : 2352121183774